Aus der Röntgenabteilung der Medizinischen Klinik A
der Universität zu Düsseldorf
Direktor: Prof. Dr. W. W. Schneider

Diagnostischer Aussagewert der Leber-und Knochenszintigraphie bei der Stadieneinteilung und Therapie maligner Lymphome

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Christine Nolte

1982

UNIV.
ILLINOIS

Aus der Röntgenabteilung der Medizinischen Klinik A
der Universität zu Düsseldorf

Direktor : Prof. Dr. W.W. S c h n e i d e r

Diagnostischer Aussagewert der Leber- und Knochenszintigraphie bei der Stadieneinteilung und Therapie maligner Lymphome

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin

Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Christine N o l t e

1 9 8 2

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez. : Prof. Dr. G. K a i s e r

Referent
gez. : Prof. Dr. R. J u n g b l u t
Röntgen-Abteilung
Medizinische Klinik A

Korreferent
gez. : Prof. Dr. W. G ü n t h e r
Institut und Klinik für
Medizinische Strahlenkunde

D a n k s a g u n g

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. J u n g b l u t ,

danke ich für die freundliche Überlassung des Themas
und seine großzügige Unterstützung.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535714_0146

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	1 - 3
II.	Material und Methode	4 - 7
III.	Ergebnisse	8 - 45
1.	Untersuchung des Wertes der Leberszintigraphie.	8 - 28
1.1.	Befunde der Leberszintigraphie in den einzelnen Stadien und Relevanz dieser Befunde hinsichtlich der Erfassung des Stadiums IV	8 - 24
1.2.	Vergleich der Leberszintigramme mit Ergebnissen anderer Untersuchungsmethoden der Leber	24 - 28
2.	Untersuchung des Wertes der Knochenszintigraphie	28 - 45
2.1.	Ergebnisse der Knochenszintigraphie	28 - 35
2.1.1	Ergebnisse der Knochenszintigraphie bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen	28 - 32
2.1.2	Ergebnisse der Knochenszintigraphie bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen	33 - 35
2.2.	Relevanz der Knochenszintigraphiebefunde für die Stadienbestimmung und Therapiewahl.	36 - 38
2.3.	Korrelation der Knochenszintigramme mit anderen Befunden des Knochens	38 - 45
2.3.1	Korrelation der Knochenszintigraphiebefunde mit den Befunden der Röntgenuntersuchung und der Tomographie	38 - 39
2.3.2	Korrelation der Knochenszintigraphiebefunde mit der klinischen Symptomatik.	39 - 4o
2.3.3	Korrelation der Knochenszintigraphiebefunde mit der Aktivität der alkalischen Phosphatase	4o - 41
2.3.4	Korrelation der Knochenszintigraphiebefunde mit den Ergebnissen der Knochenmarkuntersuchung	41 - 45
IV.	Diskussion	46 - 55
V.	Schlußfolgerung	56 - 57
VI.	Zusammenfassung	58 - 6o
Literaturverzeichnis		61 - 68

I. Einleitung

Die malignen Lymphome sind eine inhomogene Gruppe von Erkrankungen, deren gemeinsamer Ursprung im lymphoretikulären Gewebe liegt. Das histologische Bild des einzelnen malignen Lymphoms gibt dem Kliniker Aufschluß über die Malignität der Erkrankung. Man unterscheidet zwei große Gruppen : die Hodgkin- und die Non-Hodgkin-Lymphome.
Die Heilungschancen dieser Gruppe von Erkrankungen haben sich in den letzten Jahren erheblich erhöht. Entscheidend für eine effektive Therapie ist eine möglichst genaue Erfassung des Ausbreitungsstadiums.

Nach der Ann Arbor-Klassifikation (26) unterscheidet man bei den malignen Lymphomen vier Ausbreitungsstadien, und zwar

Stadium I : Befall einer einzigen Lymphknotenregion oder einer einzelnen extralymphatischen Region,

Stadium II : Befall von zwei oder mehreren Lymphknotenregionen auf einer Seite des Zwerchfells oder lokalisierter, von Lymphknoten ausgehender Befall extralymphatischer Regionen auf einer Seite des Zwerchfells,

Stadium III : Befall von Lymphknoten und / oder lokalisierter Organbefall beiderseits des Zwerchfells,

Stadium IV : disseminierter Befall viszeraler Organe.

Liegen bei dem Patienten Allgemeinsymptome der Krankheit vor, wie Fieber, Nachtschweiß oder Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb der letzten sechs Monate, erhält die Stadienbezeichnung den Zusatz "B", das Nichtvorhandensein der Symptome wird mit "A" gekennzeichnet.

Während in den Stadien I A, II A und III A allein durch Röntgenbestrahlungen behandelt werden kann, ist bei dem Vorhandensein der B-Symptomatik und im Stadium IV die Chemotherapie allein oder in Kombination mit der Bestrahlung indiziert (82).

Es ist daher notwendig, das Stadium der Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren.

Die Leber ist aufgrund ihres hohen Anteils an lymphoretikulärem Gewebe im Stadium IV eines der am häufigsten befallenen Organe. Sie ist somit ein Ziel zur Erfassung dieses Stadiums.

Es liegen bisher wenig Arbeiten über die Aussagekraft der Leberszintigraphie im Hinblick auf die Stadieneinteilung maligner Lymphome vor. Die meisten Studien vergleichen den diagnostischen Aussagewert der Leberszintigraphie mit dem der Laparoskopie oder der Laparotomie und stellen übereinstimmend fest, daß die histologische Untersuchung bei der Entdeckung eines Leberbefalls der Szintigraphie überlegen ist (4o, 44, 45, 61, 75, 81). Der Einsatz der Leberszintigraphie im Rahmen des Programms zur Stadieneinteilung wird dennoch von verschiedenen Autoren empfohlen (11, 39, 6o, 67, 73). Vor allem in Kombination mit anderen Untersuchungsmethoden, wie der Lymphographie und der Milzszintigraphie, sei die Leberszintigraphie eine hilfreiche diagnostische Maßnahme (73). Bei den Empfehlungen zu Untersuchungen für eine Stadieneinteilung rangiert die Leberszintigraphie unter den nützlichen, aber für die Diagnostik nicht entscheidenden Untersuchungsmethoden (5).

Der Wert von Untersuchungen des Skelettsystems wird gegenüber dem von Leber- und Knochenmarkuntersuchungen in der Auseinandersetzung um das Vorgehen bei der Stadieneinteilung maligner Lymphome selten diskutiert. Ein Knochenbefall scheint nur in wenigen Fällen zur Zeit der Diagnosestellung vorzuliegen, vor allem bei den Hodgkin-Lymphomen wird er selten beobachtet (3). Man hofft, mit Hilfe der Knochenszintigraphie die Zahl der Entdeckungen einer Knochenbeteiligung zu erhöhen, da die Szintigraphie eine empfindlichere Screening-Methode ist als die Röntgenuntersuchung (7). Ebenso wie bei der Leberszintigraphie sind jedoch auch bei der Knochenszintigraphie pathologische Bilder vielfältig deutbar.

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es, zu untersuchen, in welchem Maße die Ergebnisse der Leber- und der Knochenszintigraphie für die Stadienbestimmung und Therapiewahl bei malignen Lymphomen von Bedeutung sind.

II. Material und Methode

1. Patientengut

Das vorliegende Krankengut umfaßt 1o2 Patienten, bei denen im Zeitraum vom 1.1.1975 bis zum 31.12.1979 im Rahmen der Stadieneinteilung oder zur Therapiekontrolle Knochen- oder Leberszintigraphien durchgeführt wurden.

An Hodgkin-Lymphomen waren 46 Patienten erkrankt (25 Männer und 21 Frauen), an Non-Hodgkin-Lymphomen 56 Patienten (35 Männer und 21 Frauen).

In dem Kollektiv der Patienten mit Hodgkin-Lymphomen reichte die Altersverteilung zur Zeit der Diagnosestellung von 14 bis 63 Jahren, der Median lag bei 47, das Durchschnittsalter bei 36,5 Jahren. Die Alterskurve des Kollektivs zeigte den für die Hodgkin-Lymphome charakteristischen Häufigkeitsgipfel zwischen 2o und 4o Jahren. Der zweite im höheren Alter liegende Häufigkeitsgipfel der Hodgkin-Lymphome war im hier untersuchten Kollektiv nicht ausgeprägt (siehe Abbildung 1).

In dem Kollektiv der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen reichte das Alter zur Zeit der Diagnosestellung von 17 bis 7o Jahren, der Median lag bei 5o, das Durchschnittsalter bei 47,5 Jahren. Die Alterskurve zeigte einen deutlich ausgeprägten Häufigkeitsgipfel zwischen 41 und 7o Jahren (siehe Abbildung 2).

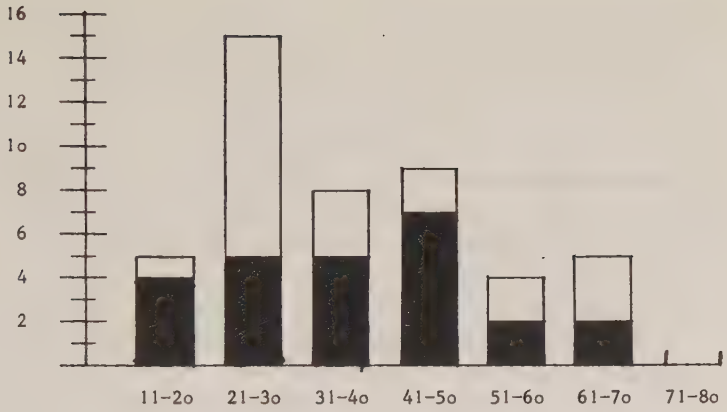

Abb. 1 Altersverteilung der Patienten mit Hodgkin-Lymphomen Zur Zeit der Diagnosestellung

■ = Männer □ = Frauen

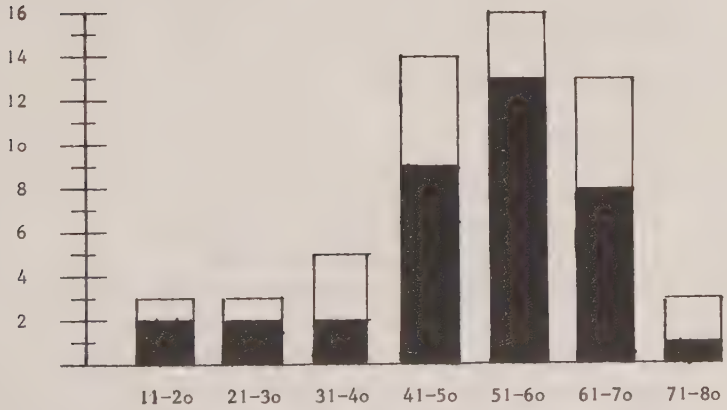

Abb. 2 Altersverteilung der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen zur Zeit der Diagnosestellung

■ = Männer □ = Frauen

2. Methode

Die Stadieneinteilung der Patienten mit Hodgkin- und Non-Hodgkin-Lymphomen erfolgte nach der Ann Arbor-Klassifikation (26).

Bei der Auswertung der Ergebnisse der Leber- und der Knochenszintigraphien wurden beide Gruppen getrennt betrachtet, da sie sich aufgrund ihrer besonderen Ausbreitungsweisen in der Stadienverteilung und der Häufigkeit eines Leber- bzw. Knochenbefalls unterscheiden.

Zur Beurteilung der Verläßlichkeit der Leberszintigraphie wurden die Ergebnisse dieser Untersuchungsmethode in den einzelnen Stadien genauer analysiert. Insbesondere wurde festgestellt, inwieweit die Leberszintigraphie zu einer Neuzuordnung in das Stadium IV führte bzw. ein bereits diagnostiziertes Stadium IV erfaßte. Unter dieser Fragestellung wurde auch die Aussagemöglichkeit der Leberszintigraphie im Zusammenhang mit Ergebnissen der Milzszintigraphie und der Lymphographie untersucht.

Zur szintigraphischen Darstellung der Leber wurde 99 Tc^{m} Zinnkolloid verwendet. Die injizierte Aktivität betrag 1o mCi.

Kriterien der Analyse waren :

1) Lebergröße

2) Art der Aktivitätsverteilung
   a) Aktivität völlig homogen eingelagert
   b) Aktivität unregelmäßig gespeichert
   c) umschriebene Fixationsminderungen oder Ausfallherde.

Die Beurteilung lautete "negativ" bei völlig homogener Aktivitätsverteilung und bei Bildern einer gering unregelmäßigen Verteilung, die aber für den Untersucher unverdächtig für einen Befall durch das maligne Lymphom schienen, "positiv" bei Zeichen einer rundlich umschriebenen bzw. herdförmigen Fixationsminderung. Bilder einer inhomogenen Verteilung mit diffusen, streifigen oder fraglich umschriebenen Aktivitätsminderungen, die diffe-

rentialdiagnostisch eher für Umbaustörungen anderer Genese sprachen, erhielten die Beurteilung "fraglich".

Zur Beurteilung des Wertes der Knochenszintigraphie wurden die im Rahmen der ersten Stadieneinteilung erhobenen Szintigraphiebefunde und die des späteren Krankheitsverlaufs jeweils getrennt auf ihre Relevanz hinsichtlich Stadienbestimmung und Therapiewahl untersucht und mit den entsprechenden Befunden der Röntgenuntersuchung verglichen. Anschließend wurden die Szintigramme mit der klinischen Symptomatik, der Aktivität der alkalischen Phosphatase und dem Befund der Knochenmarkuntersuchung korreliert.

Die szintigraphische Darstellung des Knochens erfolgte mittels $^{99}Tc^{m}$ - MDP (Methylenendiphosphorsäure). Es wurde eine Aktivität von 5 mCi intravenös appliziert.

Die Auswertung erfolgte unter den üblichen Gesichtspunkten.

III. Ergebnisse

1. Untersuchung des Wertes der Leberszintigraphie

1.1. Befunde der Leberszintigraphie in den einzelnen Stadien und Relevanz dieser Befunde hinsichtlich der Erfassung des Stadiums IV

Bei insgesamt 4o Patienten wurden 43 Leberszintigraphien durchgeführt. Fünf Szintigramme von vier Patienten wurden als positiv beurteilt, 26 Szintigramme von 24 Patienten als negativ. Bei zwölf Patienten war der Szintigraphiebefund fraglich.

In der Gruppe der Hodgkin-Lymphome wurden 17 Szintigraphien bei 16 Patienten vorgenommen. Ein Szintigramm war positiv, zehn Szintigramme von neun Patienten waren negativ, sechs Patienten hatten fragliche Befunde.

In der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome wurden 26 Leberszintigraphien bei 24 Patienten durchgeführt. Vier Szintigramme bei drei Patienten waren positiv, 16 Szintigramme von 15 Patienten waren negativ, bei sieben Patienten war der Befund fraglich.

Bei drei Patienten waren jeweils zwei Leberszintigraphien in einem Abstand von bis zu drei Monaten durchgeführt worden. Bei keinem der Patienten ergab die Wiederholung eine Befundänderung. Es handelte sich um negative Szintigramme eines Patienten im Stadium I und eines Patienten im Stadium III und um positive Szintigraphiebefunde bei einem Patienten, der daraufhin aus dem Stadium II in das Stadium IV eingestuft wurde.
In den folgenden Auswertungen werden Szintigramm und Kontrollszintigramm dieser Patienten jeweils als ein Befund gewertet.

Der Untersuchungsgang war bei den Patienten nicht einheitlich. So wurde bei einigen Patienten aufgrund des klinischen

Bildes z.B. einer Hepatomegalie die Leberszintigraphie als eine der ersten Untersuchungsmethoden angewandt, bei anderen wurde sie erst nach einer Reihe anderer Untersuchungen, wie z.B. Knochen- und Knochenmarkuntersuchungen, durchgeführt.

Die Tabellen 1, 2 und 3 geben, getrennt nach den histologischen Untergruppen der Hodgkin- und der Non-Hodgkin-Lymphome, die Szintigraphiebefunde in den einzelnen Stadien, so wie sie unmittelbar vor der Leberszintigraphie bestimmt waren, an.

Leberszintigramm	Stadium				Insgesamt
	I	II	III	IV	
positiv	1	1	-	2	4
negativ	7	8	5	4	24
fraglich	3	1	5	3	12
Insgesamt :	11	1o	1o	9	4o

Tab. 1

Leberszintigraphiebefunde des Gesamtkollektivs (4o Patienten.)

Die Stadienangabe richtet sich nach den Befunden der verschiedenen, bis vor der Leberszintigraphie bei den Patienten durchgeführten Untersuchungen.

Leberszintigramm	Stadium				Insgesamt
	I	II	III	IV	
positiv	-	-	-	1	1
negativ	1	4	4	-	9
fraglich	-	-	4	2	6
Insgesamt :	1	4	8	3	16

Tab. 2

Leberszintigraphiebefunde der 16 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen, Stadienangabe beruhend auf dem Untersuchungsstand unmittelbar vor der Leberszintigraphie.

Leberszintigramm	Stadium				Insgesamt
	I	II	III	IV	
positiv	1	1	-	1	3
negativ	6	4	1	4	15
fraglich	3	1	1	1	6
Insgesamt :	1o	6	2	6	24

Tab. 3

Leberszintigraphiebefunde der 24 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen, Stadieneinteilung beruhend auf dem Untersuchungsstand unmittelbar vor der Leberszintigraphie.

Bei zwei der 33 den Stadien I bis III zugeordneten Patienten fiel die Szintigraphie positiv aus : bei einem Patienten des Stadiums I und bei einem des Stadiums II. Beide Patienten hatten Non-Hodgkin-Lymphome. Der Patient des Stadiums II wurde aufgrund des Leberszintigramms in das Stadium IV eingestuft. Bei dem Patienten des Stadiums I sprachen die Befunde anderer Untersuchungen, wie der Lymphographie, der Milzszintigraphie, der Knochen- und der Knochenmarkuntersuchungen, gegen ein fortgeschrittenes Stadium des Lymphoms. Eine Stadienänderung wurde von den behandelnden Ärzten daher nicht vorgenommen. Durch den weiteren Verlauf erwies sich das Szintigramm als falsch positiv beurteilt.

Neun Patienten waren bereits vor der Leberszintigraphie in das Stadium IV eingestuft worden (siehe Tab. 4). Zwei dieser Patienten zeigten positive Szintigramme, in drei Fällen war der Befund fraglich, in vier unauffällig.
Die Patienten mit positiven Szintigrammen waren allein aufgrund des körperlichen Untersuchungsbefundes dem Stadium IV zugeordnet worden. Bei einem Patienten handelte es sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom, das zu massiver Hepatosplenomegalie geführt hatte, bei dem anderen um ein Hodgkin-Lymphom mit Beteiligung der Haut, der Muskulatur und der Lunge.
In den vier Fällen mit negativen Szintigrammen handelte es sich um Non-Hodgkin-Lymphome. In zwei Fällen war die Einstufung in das Stadium IV aufgrund einer Lungenbeteiligung vorgenommen worden, in einem Fall wegen eines Knochenmarkbefalls und in einem Fall aufgrund eines simultanen Haut-, Knochen- und Knochenmarkbefalls.
Bei den drei Patienten mit fraglichen Szintigraphiebefunden handelte es sich in zwei Fällen um Hodgkin-Lymphome mit nachgewiesener Knochenbeteiligung und in einem Fall um ein Non-Hodgkin-Lymphom mit einer Infiltration des Knochenmarks.

Organmanifestationen	Leberszintigramm
Leber (NHL) +)	positiv
Haut, Muskeln, Lunge (HL) +)	
Lunge (NHL)	negativ
Lunge (NHL)	
Knochenmark (NHL)	
Knochenmark, Knochen, Haut (NHL)	
Knochenmark (NHL)	fraglich
Knochen (HL)	
Knochen (HL)	

Tab. 4

Organbeteiligungen, die zur Einordnung in das Stadium IV geführt hatten, und Ergebnisse der Leberszintigraphie in den entsprechenden Fällen (neun Patienten).

+) NHL = Non-Hodgkin-Lymphom
HL = Hodgkin-Lymphom

Zusammenfassend erfolgt in Tabelle 5 eine Gegenüberstellung der Stadienverteilungen des Kollektivs vor und unmittelbar nach der Leberszintigraphie.

Patientenzahl	I	II	III	IV
vor / nach der Leberszintigraphie	11 / 11	1o / 9	1o / 1o	9 / 1o

Tab. 5

Stadienverteilung des Gesamtkollektivs vor und nach der szintigraphischen Untersuchung der Leber (4o Patienten).

Zur Beurteilung der Aussagefähigkeit des Leberszintigramms hinsichtlich des Stadiums müssen die Ergebnisse der auf die Szintigraphie folgenden Untersuchungen mitberücksichtigt werden. In den Tabellen 6, 7 und 8 werden die Szintigraphiebefunde den Stadien gegenübergestellt, so wie sie in einem Zeitraum von bis zu zwei Monaten nach der Szintigraphie erkannt worden sind. Spätestens zu diesem Zeitpunkt waren bei den Patienten die für eine Stadieneinteilung entscheidenden Untersuchungen, wie Knochenuntersuchungen, Knochenmarkuntersuchungen und feingewebliche Leberuntersuchungen durchgeführt. Diese Untersuchungen fanden maximal zwei Monate nach der Leberszintigraphie statt. Man kann daher als wahrscheinlich annehmen, daß bei einem positiven Ausfall bereits zum Zeitpunkt der Leberszintigraphie ein Stadium IV mit extralymphatischem Organbefall vorgelegen hat.

Leberszintigramm	Stadium				Insgesamt
	I	II	III	IV	
positiv	1	-	-	3	4
negativ	7	7	4	6	24
fraglich	2	1	4	5	12
Insgesamt :	1o	8	8	14	4o

Tab. 6

Leberszintigraphiebefunde des Gesamtkollektivs (4o Patienten) und Ausbreitungsstadium des Lymphoms, so wie es in einem Zeitraum von bis zu zwei Monaten nach der Leberszintigraphie erkannt worden ist.

Leberszintigramm	Stadium				Insgesamt
	I	II	III	IV	
positiv	-	-	-	1	1
negativ	1	4	3	1	9
fraglich	-	-	4	2	6
Insgesamt :	1	4	7	4	16

Tab. 7

Leberszintigraphiebefunde der 16 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und Stadieneinteilung zwei Monate nach der Leberszintigraphie.

Leberszintigramm	Stadium				Insgesamt
	I	II	III	IV	
positiv	1	-	-	2	3
negativ	6	3	1	5	15
fraglich	2	1	-	3	6
Insgesamt :	9	4	1	1o	24

Tab. 8

Leberszintigraphiebefunde der 24 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen und Stadienverteilung zwei Monate nach der Leberszintigraphie.

Bei vier der 3o Patienten, die nach der Leberszintigraphie vorerst den Stadien I bis III zugeordnet blieben, wurde innerhalb eines Zeitraumes von zwei Monaten durch Ergebnisse anderer Untersuchungen eine Generalisation der Erkrankung diagnostiziert (Tab. 9). Zwei der Patienten hatten unauffällige Szintigramme und zwei hatten fragliche.
Bei den Patienten mit unauffälligen Szintigrammen handelte es sich in einem Fall um ein Hodgkin-Lymphom, bei dem feingewebliche Untersuchungen anläßlich einer Operation einen Rückenmarksbefall feststellen ließen, im anderen Fall handelte es sich um ein Non-Hodgkin-Lymphom, bei dem die Szintigraphie den Hinweis auf einen Knochenbefall ergab. Bei den zwei Patienten mit fraglich bewerteten Szintigrammen handelte es sich um Non-Hodgkin-Lymphome. In einem Fall fiel die Knochenszintigraphie positiv aus, in dem anderen die Knochenmarkbiopsie.

Befallenes Organ	Leberszintigraphie	Zeitraum Szintigraphie/ Diagnostizierung einer Generalisation
Rückenmark (HL)	negativ	2 Monate
Knochen (NHL)		2 Monate
Knochen (NHL)	fraglich	2 Monate
Knochenmark (NHL)		1 Monat

Tab. 9

Organmanifestationen der Lymphome im Stadium IV, die Befunde der Leberszintigraphie und Zeitraum zwischen Szintigraphie und Diagnostizierung einer Generalisation.

Eine Gegenüberstellung der Stadieneinteilung der Patienten direkt im Anschluß an die szintigraphische Untersuchung der Leber und der Stadieneinteilung, so wie sie zwei Monate später feststand, gibt die Tabelle 1o.

Patientenzahl	I	II	III	IV
unmittelbar nach der Leberszintigraphie / zwei Monate später	11 / 1o	9 / 8	1o / 8	1o / 14

Tab. 1o

Stadienverteilung des Gesamtkollektivs (4o Patienten) unmittelbar nach der Leberszintigraphie und Stadienverteilung des Kollektivs zwei Monate später.

Für den diagnostischen Wert der Leberszintigraphie bezüglich der Erfassung des Stadiums IV ergibt sich zusammenfassend folgendes Bild :

Nach Abschluß der Untersuchungen zur Stadieneinteilung (spätestens zwei Monate nach der Leberszintigraphie) erwiesen sich 14 Patienten dem Stadium IV zugehörig, bei drei von ihnen war die Leberszintigraphie positiv ausgefallen, in einem dieser Fälle hatte sie zu einer Stadienänderung geführt. Bei elf Patienten war eine Diagnose durch das Leberszintigramm nicht möglich : in fünf Fällen fanden sich unspezifische pathologische Bilder, in sechs war der Befund unauffällig.

Analysiert man die Häufigkeitsverteilung der verschiedenen Leberszintigraphiebefunde in den einzelnen Stadien, ausgehend von der Stadieneinteilung, wie sie zwei Monate nach der Szintigraphie feststand (unter der Annahme, daß diese Ausbreitungsstadien bereits zum Zeitpunkt der Szintigraphie vorlagen, jedoch aufgrund des wenig fortgeschrittenen Untersuchungsgangs noch nicht diagnostiziert waren), so läßt sich ein gehäuftes Auftreten von pathologischen, "fraglich" bewerteten Szintigrammen in den Stadien III und IV feststellen.

Von den insgesamt 4o Patienten hatten zwölf fragliche Szintigraphiebefunde, darunter waren vier von acht Patienten des Stadiums III und fünf von 14 Patienten des Stadiums IV.

Der Anteil fraglicher Szintigraphiebefunde war bei den Patienten mit Hodgkin-Lymphomen höher als bei den Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen. Elf Patienten mit Hodgkin-Lymphomen gehörten zu den Stadien III und IV, sieben zum Stadium III, vier zum Stadium IV; sechs der Patienten hatten fragliche Szintigraphiebefunde. Die Raten fraglicher Szintigraphiebefunde in den Stadien III und IV waren mit vier von sieben und zwei von vier ungefähr gleich hoch.

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen gehörten ebenfalls elf Patienten zu den Stadien III und IV, ein Patient gehörte zum Stadium III, zehn gehörten zum Stadium IV. In dieser Gruppe hatten nur drei der Patienten zweideutige Szintigramme; alle drei Patienten waren im Stadium IV.

In den Stadien I und II lag der Anteil pathologischer, nicht eindeutig interpretierbarer Szintigramme bei drei von 18; bei den Hodgkin-Lymphomen 3 von 13, bei den Non-Hodgkin-Lymphomen kein Szintigramm von fünf.

Normale Szintigraphiebefunde hatten 18 von 26 Patienten der Stadien I bis III und sechs von 14 Patienten des Stadiums IV. Im Generalisationsstadium fanden sich in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome bei fünf von zehn Patienten normale Szintigraphiebefunde, in der Gruppe der Hodgkin-Lymphome bei einem von vier Patienten.

1.2. Vergleich der Leberszintigramme mit Ergebnissen anderer Untersuchungsmethoden der Leber

Feingewebliche Untersuchungen der Leber wurden bei 22 der 4o Patienten durchgeführt. Ein Patient wurde aufgrund eines positiven Befundes in das Stadium IV eingestuft, eine anschließend durchgeführte Leberszintigraphie erbrachte ebenfalls ein positives Ergebnis. Bei allen anderen Patienten fielen die feingeweblichen Untersuchungen der Leber negativ aus, darunter waren drei Laparoskopien bei Patienten des Stadiums IV.

Die routinemäßige Untersuchung der Leber durch Ultraschall gab nur in einem Fall einen Hinweis für einen Befall durch das maligne Lymphom. Alle anderen pathologischen Befunde zeigten unspezifische Veränderungen des Reflexmusters oder eine Hepatomegalie. Der sonographische Nachweis eines Leberbefalls wurde bei einem Patienten mit einem unauffälligen Leberszintigramm im Stadium IV erbracht.

1.3. Aussagefähigkeit des Leberszintigramms im Zusammenhang mit Ergebnissen der Milzszintigraphie und der Lymphographie

Einen wichtigen Anhalt über den Ausbreitungszustand maligner Lymphome geben bei der Beurteilung der subdiaphragmalen Verhältnisse Milzszintigramme und Lymphogramme. Die Milz ist bevorzugter Ausgangsort hämatogener Streuung. Ihre Vergrößerung im Szintigramm ist signifikant mit einer Beteiligung korreliert.

Bei 31 Patienten des durch die Leberszintigraphie untersuchten Kollektivs wurden kurz vor der Leberszintigraphie Milzszintigraphien durchgeführt. Es wurden nur Vergrößerungen festgestellt. Ausfallsherde waren in keinem Fall nachweisbar.

Tabelle 11 stellt die Milzszintigraphiebefunde den Stadien gegenüber, wie sie bei den Patienten bis zu zwei Monaten nach der Leberszintigraphie erkannt waren. Ausgehend von der Stadienverteilung zu diesem Zeitpunkt wird untersucht, ob retrospektiv ein Zusammenhang zwischen der Kombination der Leber- und Milzszintigraphiebefunde und dem Ausbreitungsstadium des Lymphoms zu erkennen ist.

	Stadium			
	I	II	III	IV
Milz normal	9	4	3	3
Milz vergrößert	-	1	7	4

Tab. 11

Milzszintigraphiebefunde bei 31 Patienten mit malignen Lymphomen und Stadieneinteilung dieser Patienten zwei Monate nach der Leberszintigraphie.

In elf von zwölf Fällen einer Milzvergrößerung war - spätestens nach zwei Monaten - ein fortgeschrittenes Krankheitsstadium III oder IV zu diagnostizieren. Sechs von 17 Milzszintigrammen der Stadien III und IV waren unauffällig.

Milzvergrößerungen in den Stadien II und III traten zusammen mit negativen Leberszintigrammen auf. Von vier Patienten mit einer Milzvergrößerung im Stadium IV zeigten zwei pathologische, nicht eindeutige Leberszintigramme, zwei andere boten unauffällige Befunde.
In einem Fall trat bei einem normalen Milzszintigramm ein positives Leberszintigramm auf. Das Lymphogramm dieses Patienten war negativ ausgefallen. Die behandelnden Ärzte orientierten sich in diesem Fall an den Ergebnissen der Milzszintigraphie und der Lymphographie und nahmen keine Stadienänderung vor. Durch den weiteren Verlauf erwies sich das Leberszintigramm als falsch positiv beurteilt.

Bei 35 Patienten wurden Lymphographien durchgeführt. Die Tabellen 12 und 13 sehen die Ergebnisse dieser Untersuchung in Relation zu den Stadien, so wie sie bis zu zwei Monaten nach der Leberszintigraphie bestimmt waren.

	I	II	III	IV
Lymphogramm positiv	-	1	5	7
Lymphogramm negativ	9	9	2	2

Tab. 12

Lymphographiebefunde bei 35 Patienten mit malignen Lymphomen und Stadieneinteilung dieser Patienten zwei Monate nach der Leberszintigraphie.

	I	II	II	IV
Lymphogramm positiv	- (-)	- (1)	5 (-)	2 (5)
Lymphogramm negativ	1 (8)	4 (5)	1 (1)	1 (1)

Tab. 13

Lymphographieergebnisse von 14 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und 21 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen (in Klammern). Die Stadienangabe richtet sich nach dem Untersuchungsstand zwei Monate nach der Leberszintigraphie.

Der positive Lymphographiebefund bei einem Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom im Stadium III ergab sich im Rahmen der Stadienneueinteilung nach Beendigung der Therapie. Die Erkrankung dieses Patienten schien in Vollremission zu sein. Bei dem Patienten mit einem positiven Lymphogramm im Stadium II lag ein Non-Hodgkin-Lymphom mit primärer Manifestation in der Blase und regionaler Ausbreitung in die Lymphknoten vor.

Es zeigte sich bei den Non-Hodgkin-Lymphomen eine hohe Korrelation zwischen einem positiven Lymphogramm und einer Generalisation der Krankheit : bei fünf von sechs Patienten mit positiven Lymphogrammen war eine systemische Beteiligung zu diagnostizieren.

Positive Lymphogramme traten bei sechs Patienten zusammen mit unauffälligen Leberszintigrammen auf, zwei der Patienten waren dem Stadium IV zuzuordnen.
In vier Fällen waren positive Lymphogramme mit fraglichen Szintigraphiebefunden verbunden, davon gehörten zwei zum Stadium IV.

In zwei Fällen traten gleichzeitig positive Lymphogramme und positive Leberszintigramme bei Patienten des Stadiums IV auf.

Bei zwei Patienten waren Milzvergrößerung und positiver Lymphographiebefund mit einem zweideutigen Leberszintigramm verbunden : in einem Fall eines Non-Hodgkin-Lymphoms im Stadium IV und in einem Fall eines Hodgkin-Lymphoms im Stadium III.

Bei vier Patienten mit Hodgkin-Lymphomen lagen positive Lymphogramme und pathologische, als fraglich bewertete Leberszintigramme gemeinsam vor. Alle Patienten waren dem Stadium III zuzuordnen.

2. Untersuchung des Wertes der Knochenszintigraphie

2.1. Ergebnisse der Knochenszintigraphie

2.1.1 Ergebnisse der Knochenszintigraphie bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen

Bei 42 der 56 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen wurden im Rahmen der ersten Stadieneinteilung, im späteren Verlauf unter der Therapie oder als Maßnahme zur Stadieneinteilung nach Beendigung der Therapie Knochenszintigraphien durchgeführt.

Bei 38 Patienten wurden Knochenszintigraphien im Rahmen einer ersten Stadieneinteilung in einem Zeitraum bis maximal zwei Monate nach Diagnosestellung vorgenommen. Bei zwölf dieser Patienten fiel die Szintigraphie positiv aus. In einem der Fälle erwies sich die Beurteilung als falsch positiv, eine Röntgenuntersuchung identifizierte als Ursache degenerative Veränderungen. Vier Patienten zeigten im Szintigramm Aktivitätsanreicherungen, die zu einer eindeutigen Diagnose eines knochendestruierenden Prozesses nicht ausreichten. Bei einem

Patienten wurde durch unauffällige Aktivitätsverhältnisse bei einer Kontrollszintigraphie eine tumoröse Infiltration ausgeschlossen, bei einem anderen Patienten ließen sich die szintigraphischen Veränderungen auf eine Operation zurückführen. Bei zwei Untersuchungen mit pathologischen, nicht eindeutigen Szintigrammen stellten Kontrolluntersuchungen später einen Befall fest.
Drei Patienten klagten im späteren Verlauf ihrer Krankheit über Schmerzen und wurden aus diesem Grund mit Hilfe der Knochenszintigraphie untersucht. Dabei wurde bei einem ein knochendestruierender Prozess diagnostiziert, bei einem anderen war der Befund unauffällig. Ein Patient zeigte in zwei aufeinanderfolgenden Szintigrammen Veränderungen desselben Ausmaßes, die als degenerativ gedeutet wurden.
Knochenszintigraphien im Rahmen der Stadienneueinteilung nach Beendigung der Therapie wurden bei drei Patienten durchgeführt. Die Ergebnisse waren in allen Fällen negativ.

Die Szintigraphieergebnisse der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen gehen aus den Tabellen 14, 15 und 16 hervor.

Knochen-szinti-gramm	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Insge-samt
positiv	6 (4)	+3 (3)	-	5 (5)	15 (12)
negativ	5 (5)	7 (7)	1 (1)	13 (1o)	26 (23)
nicht ein-deutig	2 (2)x	1 (1)	1 (1)	-	4 (4)
Insgesamt:	13 (1o)	11 (11)	2 (2)	18 (15)	44 (38)

xBei einem dieser Patienten des Stadiums I fiel eine Kontrollszintigraphie negativ aus. Er taucht somit in der 1. Spalte und in der 5. Spalte zweimal auf. In der Endsumme handelt es sich daher in der 1. Spalte um 1o Patienten (nicht 11) und in der 5. Spalte um 38 Patienten (nicht 39).

+In einem dieser Fälle war das Szintigramm falsch positiv.

Tab. 14

Ergebnisse der Knochenszintigraphie im Rahmen der ersten Stadieneinteilung von 38 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen.

Knochen-szinti-gramm	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Insgesamt
positiv	-	-	-	1 (1)	1 (1)
negativ	1 (1)	-	-	-	1 (1)
nicht eindeutig	-	-	-	2 (1)	2 (1)
Insgesamt:	1 (1)	-	-	3 (2)	4 (3)

Tab. 15

Ergebnisse der Knochenszintigraphie von drei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen im späteren Verlauf unter der Therapie.

Knochen-szinti-gramm	Stadium				Insge-samt
	I	II	III	IV	
positiv	-	-	-	-	-
negativ	-	2 (2)	1 (1)	-	3 (3)
nicht ein-deutig	-	-	-	-	-
Insgesamt:	-	2 (2)	1 (1)	-	3 (3)

Tab. 16

Ergebnisse der Knochenszintigraphie von drei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen im Rahmen der Stadienneueinteilung nach Beendigung der Therapie.

2.1.2 Ergebnisse der Knochenszintigraphie bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen

Bei 41 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen wurden Knochenszintigraphien durchgeführt. Bei 26 Patienten war die Knochenszintigraphie Teil der ersten Stadieneinteilung, bei 17 wurde sie im späteren Verlauf der Krankheit eingesetzt. Bei zwei Patienten wurden sowohl anfangs als auch im späteren Verlauf Knochenszintigraphien durchgeführt.

Vier von 26 Patienten zeigten zur Zeit der ersten Stadieneinteilung positive Knochenszintigramme. In einem Fall handelte es sich um ein falsch positives Szintigramm, das durch Verletzungsfolgen zu erklären war. Pathologische, nicht eindeutige Szintigramme traten bei zwei Patienten auf. Bei beiden Patienten ergaben Kontrolluntersuchungen später positive Befunde.

Siebzehn Patienten befanden sich zum Zeitpunkt der Knochenszintigraphie in fortgeschrittenen Stadien III und IV mit einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von drei Jahren. Fünf Patienten des Stadiums III und vier des Stadiums IV hatten positive Szintigraphiebefunde.

Die Szintigraphiebefunde der Patienten mit Hodgkin-Lymphomen in den einzelnen Stadien sind aus den Tabellen 17 und 18 ersichtlich.

Knochen-szintigramm	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Insgesamt
positiv	-	$^{x}2$ (2)	3 (2)	-	5 (4)
negativ	4 (4)	1o (1o)	6 (6)	1 (1)	21 (21)
nicht eindeutig	-	1 (1)$^{+}$	$^{o}2$ (1)	-	3 (2)
Insgesamt:	4 (4)	13 (12)	11 (9)	1 (1)	29 (26)

^{X}Eines der Szintigramme war falsch positiv.

$^{+}$Bei diesem Patienten fiel eine spätere Knochenszintigraphie positiv aus. Er taucht somit in der zweiten Spalte und in der fünften Spalte zweimal auf. In der Endsumme handelt es sich daher in der zweiten Spalte um 12 Patienten und in der fünften Spalte um 26 Patienten.

^{o}Kontrollszintigraphien im späteren Verlauf fielen positiv aus.

Tab. 17

Ergebnisse der Knochenszintigraphie von 26 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen im Rahmen der ersten Stadieneinteilung.

Knochenszintigramm	Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV	Insgesamt
positiv	-	-	6 (5)	9 (4)	15 (9)
negativ	-	-	9 (7)	4 (3)	13 (1o)
nicht eindeutig	-	-	-	-	-
Insgesamt:	-	-	15 (1o)[x]	13 (7)	28 (17)

x Zwei Patienten mit negativen Knochenszintigrammen zeigten später positive Szintigramme.

Tab. 18

Ergebnisse der Knochenszintigraphie von 17 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen im späteren Krankheitsverlauf.

2.2. Relevanz der Knochenszintigraphiebefunde für die Stadienbestimmung und Therapiewahl

Bei 14 von 64 Patienten - knapp ein Fünftel - wurde im Rahmen der ersten Stadieneinteilung szintigraphisch eine Knochenbeteiligung diagnostiziert : bei 3 von 26 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und bei 11 von 38 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen.
Im späteren Verlauf ergab die Knochenszintigraphie bei 1o von 2o Patienten ein positives Ergebnis: bei 9 von 17 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und bei einem von drei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen.

Relevant für die Stadienbestimmung im Sinne einer Neuzuordnung in das Stadium IV war die Knochenszintigraphie bei ungefähr einem Viertel der Patienten, welche zuvor den Stadien I bis III zugeordnet waren: bei 8 von 34 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und bei 6 von 23 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen. Alleinige Basis für eine Einstufung in das Stadium IV war der Szintigraphiebefund bei vier Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und bei drei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen.

In der Gruppe der Hodgkin-Lymphome waren zur Zeit der ersten Stadieneinteilung 26 Patienten anderen Untersuchungsergebnissen nach den Stadien I bis III zugeordnet. Bei drei von ihnen wurde mit Hilfe der Knochenszintigraphie eine Knochenbeteiligung entdeckt. Bei einem dieser Patienten war der Szintigraphiebefund alleiniger Anhalt für eine Generalisation, bei einem anderen war neben der szintigraphischen eine röntgenologische Diagnose möglich, bei dem dritten Patienten wurde um dieselbe Zeit eine pulmonale Beteiligung manifest.

Szintigraphische Kontrollen bei laufender Therapie ergaben in der Gruppe der Hodgkin-Lymphome bei fünf von zehn Patienten des Stadiums III einen ersten Hinweis auf eine Generalisation. Zwei Patienten wiesen röntgenologisch sichtbare Veränderungen auf, bei einem bestand zusätzlich der Verdacht

einer pulmonalen Beteiligung. Drei Patienten wurden allein aufgrund des Szintigraphiebefundes in das Stadium IV eingestuft.

In der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome wurde im Rahmen der ersten Stadieneinteilung bei 6 von 23 Patienten, die den Stadien I bis III zugeordnet waren, szintigraphisch eine Knochenbeteiligung diagnostiziert. In zwei Fällen handelte es sich dabei um Manifestationen primär extranodulärer Lymphome. In vier Fällen war die Knochenbeteiligung Anlaß zu einer Einstufung in das Stadium IV. In einem dieser Fälle war der Röntgenbefund zur selben Zeit positiv, in drei Fällen war das Knochenszintigramm einziges Zeichen einer Generalisation. Bei vier Patienten ergab die Knochenszintigraphie im Rahmen der ersten Stadieneinteilung einen nicht eindeutigen Befund. Spezielle Röntgenkontrolluntersuchungen der szintigraphisch verdächtigten Stellen ließen bei zwei Patienten zu einem späteren Zeitpunkt einen Befall durch das maligne Lymphom diagnostizieren. In diesen Fällen hatte der Befund der Knochenszintigraphie zur frühzeitigen Feststellung des Stadiums IV geführt.

Bei Patienten im Stadium IV des Lymphoms erwiesen sich szintigraphische Untersuchungen im späteren Verlauf der Erkrankung als feines Instrument zur Beurteilung der Effektivität der Therapie. Vorgänge im Knochen ließen sich dabei besser verfolgen als durch Röntgenuntersuchungen. Bei einem Patienten mit einem Hodgkin-Lymphom und bei einem Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom führte die szintigraphische Entdeckung einer Knochenbeteiligung zu einer Revision des Therapieschemas. Bei drei von vier Patienten mit Hodgkin-Lymphomen war vor Durchführung der Szintigraphie eine Beteiligung des Skelettsystems bereits bekannt, in einem Fall als die einzig nachweisbare Organmanifestation des Lymphoms.

Bis auf zwei waren alle 26 positiven Knochenszintigramme richtig positiv beurteilt. Die Therapieänderungen, die auf-

grund positiver Szintigraphiebefunde vorgenommen wurden, erwiesen sich im weiteren Verlauf - soweit beurteilbar - als gerechtfertigt.

2.3. Korrelation der Knochenszintigramme mit anderen Befunden des Knochens

2.3.1 Korrelation der Knochenszintigraphiebefunde mit den Befunden der Röntgenuntersuchung und der Tomographie

In der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome fiel bei 13 von 42 Patienten die Knochenszintigraphie positiv aus. Bei zwölf Patienten wurde aufgrund des Szintigramms klinisch die Diagnose einer Knochenbeteiligung gestellt, Röntgenuntersuchungen ließen in vier Fällen eine Knochenbeteiligung erkennen. Ein positives Knochenszintigramm wurde durch die Röntgenuntersuchung auf degenerative Ursachen zurückgeführt.

In der Gruppe der Hodgkin-Lymphome fiel bei 13 von 41 Patienten die Knochenszintigraphie positiv aus. Ein positives Knochenszintigramm war anhand der Vorgeschichte des Patienten durch gutartige Ursachen zu erklären, bei zwölf Patienten diagnostizierte man einen Befall durch das maligne Lymphom. Eine röntgenologische Diagnose war bei 6 Patienten möglich.

Insbesondere fanden sich die positiven Szintigramme im Rahmen der ersten Stadieneinteilung ohne röntgenologisches Korrelat (siehe Tabelle 19 und Tabelle 21).

Von 24 Patienten mit positiven Szintigrammen (die Fälle, die als faisch positiv erkannt wurden, sind ausgenommen) wiesen 9 zur Zeit des ersten positiven Szintigramms röntgenologische Veränderungen auf : 4 von 14 Patienten mit positiven Szintigrammen zur Zeit der ersten Stadieneinteilung und 5 von 1o Patienten, bei denen Knochenszintigraphien im späteren Verlauf positiv ausgefallen waren.

Getrennt nach den histologischen Gruppen fand sich folgende Korrelation: bei den Hodgkin-Lymphomen war zur Zeit der Diagnosestellung bei einem von 3 Patienten mit positiven Szintigrammen röntgenologisch eine Knochenbeteiligung erkennbar, bei den Non-Hodgkin-Lymphomen bei 3 von 11. Patienten mit Hodgkin-Lymphomen im fortgeschrittenen Krankheitsstadium wiesen in 5 von 9 Fällen röntgenologische Veränderungen auf. Es gab einen Patienten mit einem Non-Hodgkin-Lymphom, dessen Knochenszintigramm im späteren Krankheitsverlauf positiv wurde; dieser Patient hatte einen negativen Röntgenbefund.

Bei 4 von 6 Patienten, bei denen tomographische Untersuchungen im Anschluß an positive Szintigraphieergebnisse durchgeführt wurden, bestätigte die Tomographie den szintigraphischen Befund, bei einem dieser Patienten fiel die Tomographie erst mit dem zweiten positiven Szintigraphiebefund positiv aus.

2.3.2 Korrelation der Knochenszintigraphiebefunde mit der klinischen Symptomatik

Bei 15 von 25 Patienten mit Knochenschmerzen wurde szintigraphisch ein Befall durch das maligne Lymphom diagnostiziert. Elf Patienten zeigten positive Szintigramme bei Schmerzfreiheit, darunter waren 2 Patienten mit einem falsch positiven Szintigramm (Verletzungsfolgen in dem einen, degenerative Veränderungen in dem anderen Fall).

In der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome wiesen von 13 Patienten mit Knochenschmerzen 6 positive Szintigramme auf, bei 3 war der Befund fraglich. Bei 2 der 3 Patienten mit fraglichen Szintigraphiebefunden wurde in späteren speziellen Röntgenuntersuchungen ein Befall festgestellt. Sieben Patienten zeigten positive Szintigramme bei Schmerzfreiheit, darunter ein Patient mit einem falsch positiven Szintigramm aufgrund degenerativer Veränderungen.

Bei den Hodgkin-Lymphomen hatten von 12 Patienten, die über Schmerzen klagten, 9 positive Szintigramme. Vier Patienten zeigten positive Szintigramme bei Schmerzfreiheit, darunter

ein Patient mit einem falsch positiven Szintigramm infolge einer Knochenverletzung.

2.3.3 Korrelation der Knochenszintigraphiebefunde mit der Aktivität der alkalischen Phosphatase

Eine erhöhte Aktivität der alkalischen Phosphatase zum Zeitpunkt der Szintigraphie wurde gemessen in 27 von 1o8 Fällen (57 Szintigramme bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen, 51 Szintigramme bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen). In 18 Fällen trat sie mit positiven Szintigrammen auf : in der Gruppe der Hodgkin-Lymphome in 13 von 19 Fällen (darunter ein falsch positives Szintigramm infolge einer Knochenverletzung), in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome in 5 von 8 Fällen. Drei Szintigramme waren fraglich bei erhöhter alkalischer Phosphatase: ein Szintigramm in der Gruppe der Hodgkin-Lymphome und zwei Szintigramme in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome. In 6 Fällen waren bei einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase die Knochenszintigramme negativ: in 4 Fällen von Hodgkin-Lymphomen und in 2 Fällen von Non-Hodgkin-Lymphomen.

Von 35 positiven Szintigrammen waren 17 mit einer normalen Aktivität der alkalischen Phosphatase verbunden: in der Gruppe der Hodgkin-Lymphome 7 von 2o, in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome 1o von 15 (darunter ein falsch positives Szintigramm aufgrund degenerativer Veränderungen).

Es läßt sich demnach bei den Hodgkin-Lymphomen eine Korrelation zwischen positiven Knochenszintigrammen und einer Erhöhung der alkalischen Phosphatase erkennen.
Die beobachtete Korrelation ist teilweise auf Wiederholungsuntersuchungen bei Patienten mit einem positiven Szintigraphiebefund und stets erhöhtem alkalischen Phosphatase-Wert zurückzuführen.
Der Knochenbefall zeigte sich bei 7 von 12 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen in einem positiven Knochenszintigramm und gleichzeitiger Erhöhung der alkalischen Phosphatase, in der

Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome trat diese Befundkonstellation bei 5 von 12 Patienten auf.

2.3.4 Korrelation der Knochenszintigraphiebefunde mit den Ergebnissen der Knochenmarkuntersuchung

Eine Korrelation zwischen dem Knochenszintigramm und dem Befund der Knochenmarkbiopsie ließ sich nicht feststellen. Von 24 Patienten mit richtig positiven Szintigrammen, die in 22 Fällen als Zeichen einer Generalisation der Erkrankung zu werten waren (bei 2 Patienten handelte es sich um primär extranoduläre Manifestationen von Non-Hodgkin-Lymphomen), hatten 4 positive Knochenmarksbefunde und 14 negative. Bei 6 Patienten war eine Knochenmarkbiopsie nicht durchgeführt worden. Von den 39 anderen Patienten mit negativen, nicht eindeutigen oder als falsch positiv identifizierten Knochenszintigrammen waren 17 dem Stadium IV zugehörig. Bei 7 Patienten fiel die Knochenmarkbiopsie positiv aus, bei 5 negativ, bei 5 war sie nicht durchgeführt worden.

Die Ergebnisse der Röntgenuntersuchung und der Tomographie, die Aktivität der alkalischen Phosphatase, die klinische Symptomatik und der Knochenmarksbefund der Patienten mit pathologischen Knochenszintigrammen sind nach Stadien und dem Zeitpunkt der Szintigraphie getrennt aus den Tabellen 19 und 2o (für die Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen) und 21 und 22 (für die Patienten mit Hodgkin-Lymphomen) ersichtlich.

Erklärung der Zeichen in den nachfolgenden Tabellen 19, 2o, 21 und 22 :

deg. = degenerative Veränderungen im Röntgenbild

o = falsch positives Szintigramm

\+ = Spezielle Röntgenuntersuchungen lassen nach mehr als zwei Monaten einen Befall erkennen.

x = Das Szintigramm zeigt einen ausgedehnteren Befall an als röntgenologisch vermutet.

Den Patienten wurden Zahlen zwischen 1 und 32 zugeordnet.

Bei Patienten mit mehreren szintigraphischen Untersuchungen des Knochens geben die hochgestellten Zahlen an, um welches Szintigramm es sich bei dem Betreffenden handelt.

Stadium	Patient	KS	R	T	S	KM	aP erhöht
I	1	+	–		+	–	–
	2	+	–		+	–	+
	3^{1}	+	–	+	+	–	–
	$x_3{}^{2}$	+	+		+	–	–
	$x_3{}^{3}$	+	+		+	–	–
	x_4	+	+		+	–	+
	5	?	–		+	–	+
	$+_6$	?	–		+	–	–
II	$^{o}7$	+	deg.		–	–	–
	8	+	+		–		–
	9	+	–		–	–	–
	$+_{10}$	?	–		+	–	–
III	11	?	–		–	–	–
IV	12	+	–		–		–
	13	+	–		–	+	+
	14	+	–		–	–	–
	x_{15}	+	+		+		+
	16	+	–		–	+	–

Tab. 19

Ergebnisse der Röntgenuntersuchung (R)
Tomographie (T)
Schmerzsymptomatik (S)
Aktivität der alkalischen Phosphatase (aP)
Knochenmarksbefund (KM)
der Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten mit pathologischen Knochenszintigrammen (KS) in den einzelnen Stadien zur Zeit der ersten Stadieneinteilung.

Stadium	Patient	KS	R	T	S	KM	aP erhöht
IV	17	+	–		+	+	+
	18[1]	?	–		+		–
	18[2]	?	–		+		–

Tab. 2o

Ergebnisse der Röntgenuntersuchung (R)
Tomographie (T)
Schmerzsymptomatik (S)
Aktivität der alkalischen Phosphatase (aP)
Knochenmarksbefund (KM)
der Non-Hodgkin-Lymphom-Patienten mit pathologischen Knochenszintigrammen (KS) in den einzelnen Stadien im späteren Verlauf.

Stadium	Patient	KS	R	T	S	KM	aP erhöht
II	$2o^1$	?	–		–	–	–
	$2o^2$	+	–	–	–	–	–
	$^o21$	+	–		–	–	+
III	22	+	+		+		–
	23^1	+	–	+	+	–	+
	23^2	+	–	+	+	–	+
	24^1	?	–		–	–	+
	24^2	?	–		–	–	+

Tab. 21

Ergebnisse der Röntgenuntersuchung (R)
Tomographie (T)
Schmerzsymptomatik (S)
Aktivität der alkalischen Phosphatase (aP)
Knochenmarksbefund (KM)
der Hodgkin-Lymphom-Patienten mit pathologischen Knochenszintigrammen (KS) in den einzelnen Stadien zur Zeit der ersten Stadieneinteilung.

Stadium	Patient	KS	R	T	S	KM	aP erhöht
III	24^3	+	–	–	+	–	+
	24^4	+	–	+	+	–	+
	25	+	–		–		–
	26	+	+		+	–	+
	27	+	–	–	–	–	–
	28	+	+		+	–	–
IV	$x_{29}{}^1$	+	+		+	–	+
	$x_{29}{}^2$	+	+		+	–	+
	$x_{29}{}^3$	+	+		+	–	+
	$x_{3o}{}^1$	+	+		+	+	–
	$x_{3o}{}^2$	+	+		+	+	+
	$x_{3o}{}^3$	+	+		+	+	+
	$x_{31}{}^1$	+	+		+	–	–
	$x_{31}{}^2$	+	+		+	–	+
	32	+	–	+	+		+

Tab. 22

Ergebnisse der Röntgenuntersuchung (R)
Tomographie (T)
Schmerzsymptomatik (S)
Aktivität der alkalischen Phosphatase (aP)
Knochenmarksbefund (KM)
der Hodgkin-Lymphom-Patienten mit pathologischen Knochenszintigrammen (KS) in den einzelnen Stadien im späteren Verlauf.

IV. Diskussion

In der Alters- und Geschlechtsverteilung weicht das hier untersuchte Kollektiv von Patienten mit Hodgkin-Lymphomen nicht wesentlich von größeren Kollektiven ab (53, 54). Es zeigen sich die beiden Häufigkeitsgipfel der Lymphogranulomatose zwischen dem 2o. und dem 4o. Lebensjahr und nach dem 5o. Lebensjahr; der zweite Häufigkeitsgipfel ist in unserem Kollektiv allerdings nicht deutlich ausgeprägt.

Im Unterschied zu den Hodgkin-Lymphomen sind die Non-Hodgkin-Lymphome Erkrankungen vor allem älterer Menschen (23). Im eigenen Kollektiv ist der Anteil der Erkrankten unter 5o Jahren außergewöhnlich hoch. Im Vergleich zu anderen Kollektiven (23, 25) sind die hier untersuchten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen durchschnittlich 1o Jahre jünger. Die Geschlechtsverteilung des Patientenkollektivs mit Non-Hodgkin-Lymphomen stimmt mit der in anderen Studien beobachteten (49, 51, 52) überein.

1. Wert der Leberszintigraphie

In der Diskussion über den Wert der Leberszintigraphie in der Diagnostik maligner Lymphome sei zuerst die Manifestationsweise der lymphomatösen Neubildungen in diesem Organ erläutert.

In der Leber wachsen die malignen Lymphome diffus in den Periportalfeldern. Dort entwickeln sich multiple kleine Infiltrationen, die bei stärkerem Wachstum zu größeren Herden konfluieren können. Im weit fortgeschrittenen Stadium lassen sich in einigen Fällen bei der feingeweblichen Untersuchung große Konglomerate erkennen (3o). Zumindest im Initialstadium sind die lymphomatösen Proliferationen mikroskopisch nicht sicher von Umbaustörungen bei Hepatitiden abzugrenzen (13).

Entzündliche Veränderungen in der Leber treten zudem bei Lymphompatienten gehäuft auf, ohne daß eine direkte Beteiligung an der Grundkrankheit nachweisbar ist (13). Popper und Medline deuteten sie als Reaktion des Gewebes auf den extralymphatischen Krankheitsprozess (14).

Bei Szintigraphien wird projektiv die radioaktive Strahlung gemessen, die durch Isotopenanreicherung funktionaler und / oder speicherfähiger Substanzen von dem zu untersuchenden Gewebe ausgesandt wird. Fixationsminderungen im Szintigramm werden verursacht durch Umbaustörungen, die mit einem Verlust der Speicherfähigkeit einhergehen. Entsprechende Umbaustörungen können entzündliche, degenerative und maligne Prozesse sein.

Die besondere Manifestationsweise der malignen Lymphome in der Leber bedingt im Szintigramm im frühen bis mittleren Stadium ein unspezifisches Bild mit diffusen Aufhellungen. Da sich die oben erwähnten reaktiven, entzündlichen Veränderungen im Szintigramm in gleicher Weise zeigen wie beginnende maligne Infiltrationen, können zweideutige Szintigraphiebefunde bei Patienten mit malignen Lymphomen vermehrt festgestellt werden.

Die durch maligne Lymphome hervorgerufenen histologischen Veränderungen zeigen also im Szintigramm kein spezifisches Korrelat. Zumeist sind unregelmäßige Aktivitätsminderungen einziger Ausdruck eines Befalls (11, 18). Fokale Ausfallsherde im Sinne einer größeren umschriebenen Aufhellung im Szintigramm sind verläßlichere Zeichen für einen malignen Prozeß. Bei malignen Lymphomen sind fokale Ausfallsherde jedoch nur selten zu sehen, da sie sich erst bei großen Konglomeraten oder eventuell - durch Summation von Strahlungsausfällen - bei multiplen, nahe beieinander liegenden Herden darstellen (63).

In unserem Patientengut war bei 12 von 4o Patienten anhand des Szintigramms nicht zu entscheiden, ob es sich um diffuse entzündliche Prozesse oder maligne herdförmige Proliferationen handelte.

Vier der 4o Patienten zeigten im Szintigramm fokale Ausfallsherde. Im Gegensatz zu den Beobachtungen Liptons (18), der in allen Fällen, bei welchen die Krankheit mit fokalen Ausfallsherden im Szintigramm einherging, eine Leberbeteiligung nachwies, sprach bei unseren Untersuchungen trotz fokaler Ausfallsherde bei einem der Patienten der weitere Verlauf gegen eine Infiltration der Leber durch das maligne Lymphom.

In 4 von 9 Fällen eines bereits nachgewiesenen malignen Lymphoms im Generalisationsstadium zeigten sich unauffällige Szintigramme. Unser Befund steht damit im Gegensatz zu den Ergebnissen Silvermans (1o), der in keinem Fall einer Leberbeteiligung im Szintigramm ein homogenes Bild fand.

Jedoch stehen unsere Untersuchungsergebnisse im Einklang mit denjenigen Milders et al. (73), wonach fokale Ausfallsherde nicht als sicheres Zeichen einer Leberbeteiligung gelten können.
Ebenso schließen nach unseren Untersuchungen völlig unauffällige Szintigramme eine Leberbeteiligung nicht aus.

In der Auseinandersetzung um den Wert der Leberszintigraphie für die Stadieneinteilung maligner Lymphome ist eine Unterscheidung zwischen der Gruppe der Hodgkin- und der Non-Hodgkin-Lymphome vorzunehmen.

Die Hodgkin-Lymphome entstehen ausschließlich im lymphatischen System und bleiben lange auf dieses beschränkt, indem sie sich kontinuierlich von Lymphknoten zu Lymphknoten ausbreiten (34, 57). Die Non-Hodgkin-Lymphome breiten sich schneller aus, meist werden bei der Klinikeinweisung fortgeschrittene Krankheitsstadien III oder IV diagnostiziert (46). Der Prozentsatz der Leberbeteiligungen zur Zeit der Diagnosestellung liegt bei der Aufrechnung von Angaben aus verschiedenen Untersuchungen bei den Hodgkin-Lymphomen um 11 % (23), bei den Non-Hodgkin-Lymphomen liegt er höher, er wird mit 2o bis über 4o % angegeben (65, 69, 71).

Aufgrund der unterschiedlichen Ausbreitungsweisen der Hodgkin- und der Non-Hodgkin-Lymphome wird in letzter Zeit die Eignung der Ann Arbor-Klassifikation, die ursprünglich für die Hodgkin-Lymphome konzipiert war, für die Non-Hodgkin-Lymphome in Frage gestellt (55, 74, 77). Untersuchungen für eine Stadieneinteilung haben gezeigt, daß sich bei den Non-Hodgkin-Lymphomen keine scharfe Trennung zwischen den Stadien III und IV ziehen läßt (47, 77). In einer Studie von Chabner et al. (77) war bei einem Befall der paraaortalen oder inguinalen Lymphknoten in den meisten Fällen auch eine Leberbeteiligung oder ein Befall der portalen oder mesenterialen Lymphknoten nachweisbar. Chabner empfiehlt aufgrund dieser Befunde eine Zusammenfassung der bisherigen Stadien III und IV zu einem Stadium. Bei positivem Lymphogramm hält er die Annahme eines ausgedehnten abdominellen Befalls für gerechtfertigt und die Einleitung der Chemotherapie für angezeigt. In unserem auf den Wert der Leberszintigraphie hin untersuchten Kollektiv von Non-Hodgkin-Lymphomen wird die Bedeutung eines positiven Lymphographiebefundes als Indikation zur Chemotherapie bestätigt. Bis auf ein Lymphogramm, das regionale Lymphknotenmetastasen eines primär extranodulären Lymphoms anzeigte, waren alle positiven Lymphogramme mit einer Generalisation der Erkrankung verbunden. Die Treffsicherheit der Lymphographie ist hoch, in Untersuchungsreihen an Lymphompatienten liegt sie bei 75 - 9o %, falsch positive Ergebnisse werden dabei häufiger beobachtet als falsch negative (2, 12, 16, 5o, 62, 68, 8o). Diese Untersuchungsmethode gibt somit einen genaueren und verläßlicheren Anhalt über das Ausbreitungsstadium maligner Lymphome als die Leberszintigraphie, wobei hinsichtlich der Therapiewahl bei den meisten Non-Hodgkin-Lymphomen einem positiven Lymphogramm die gleiche entscheidende Bedeutung zukommt wie einem positiven Leberszintigramm.
In unserem Kollektiv von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen ergab die Leberszintigraphie nur in 2 von 2o Fällen eines Generalisationsstadiums einen positiven Befund.

Die Leber ist bei den Non-Hodgkin-Lymphomen selten einzig beteiligtes extralymphatisches Organ. In einer Untersuchung von 17o

Patienten lag der Prozentsatz um 18 % (78). In den meisten Fällen ist es daher möglich, eine extralymphatische Generalisation der malignen Non-Hodgkin-Lymphome anhand der Ergebnisse von Screening-Untersuchungen anderer Organe abzulesen. In unserem Kollektiv zeigten Leberszintigraphien bei 2 von 1o Non-Hodgkin-Lymphomen eine Generalisation an, Knochenmarkbiopsien fielen in 4 Fällen positiv aus, Untersuchungen des Skeletts in 2 Fällen, der Lunge in 2 Fällen und der Haut in einem Fall.

Nach Beobachtungen von Ludbrook et al. (15) lassen pathologische Szintigramme keine eindeutige Diagnose zu, sondern sind als Verdachtsmomente zu werten.

Milder et al. (73) schlossen aus Untersuchungen von Patienten mit Hodgkin-Lymphomen, daß bei positivem Lymphogramm der Einsatz der Leberszintigraphie angezeigt ist, um die Patientengruppe herauszuselektieren, bei der eine Leberbeteiligung sehr wahrscheinlich ist. Sie stützen sich auf 13 Fälle, in denen positive Lymphogramme, vergrößerte Milzen und pathologische Leberszintigramme gemeinsam auftraten, in 7 dieser Fälle konnte histologisch ein Leberbefall gesichert werden. Waren nur das Milzszintigramm und das Lymphogramm pathologisch, so war in weniger als einem Drittel der Fälle eine Leberbeteiligung nachweisbar.

Wegen der geringen Zahl von Patienten mit positiven Lymphogrammen, pathologischen Milzszintigrammen und pathologischen Leberszintigrammen ließ sich in unserem Kollektiv die Aussagekraft dieser Befundkombination nicht feststellen. Pathologische Leberszintigramme bei einem Hodgkin-Befall beiderseits des Zwerchfells traten bei uns in mehr als der Hälfte der Fälle ohne nachweisbare Leberbeteiligung auf. Es ließ sich bei Patienten im Stadium III eine hohe Rate von pathologischen, als fraglich bewerteten Szintigrammen feststellen, sie betrug 4 von 7. Ein häufiges Vorkommen pathologischer Leberszintigramme in Abwesenheit einer Leberbeteiligung stellte auch Desser (75) in einer größeren Untersuchungsreihe bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen fest. Die hohe Zahl von zweideutigen Befunden im Stadium III, wie sie in unserem

Kollektiv beobachtet wurde, könnte, wie oben angesprochen, auf reaktive Veränderungen zurückzuführen sein, die möglicherweise im Stadium III besonders ausgeprägt sind. Eine Wertung pathologischer Leberszintigramme als Anhaltspunkt für eine Leberbeteiligung aufgrund des gleichzeitigen Vorkommens von Milzvergrößerung und pathologischem Lymphogramm erscheint daher sehr unsicher.

Bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen waren in einer größeren Untersuchung pathologische Leberszintigramme meist mit einem Leberbefall verbunden, jedoch traten in vielen Fällen falsch negative Szintigramme auf (21). Eine hohe Rate falsch negativer Szintigramme war auch in unserem Kollektiv bei den Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen festzustellen, sie lag bei 5 von 10.

Bei der Entdeckung einer Leberbeteiligung haben sich die Laparoskopie und die Laparotomie in vielen Untersuchungen der Leberszintigraphie eindeutig überlegen gezeigt (17, 21, 40, 44, 45, 61, 70, 75). Bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen wird aufgrund verschiedener Untersuchungen zur Stadieneinteilung eine Laparotomie empfohlen (27, 43, 47), sie erscheint besonders bei einem positiven Lymphographiebefund angezeigt (58).

Vor allem in Anfangsstadien scheinen von der Leberszintigraphie keine verwertbaren Informationen zu gewinnen sein. Handelt es sich um das erste Szintigramm eines bisher unbekannten Patienten, so sind unspezifische Bilder kaum zu interpretieren. In Untersuchungen von Antoniades et al. (56) erwies sich die Leberszintigraphie jedoch bei einer wiederholten Anwendung als ein geeignetes Instrument zur Beurteilung der Aktivität der Erkrankung und der Effektivität der Therapie. Die Diagnose eines Leberbefalls war in den Fällen vorher durch histologische Untersuchungsmethoden gestellt worden.

2. Wert der Knochenszintigraphie

Bei einem Drittel der an einem Lymphom Verstorbenen werden bei Sektionen ausgedehnte Beteiligungen des Skeletts festgestellt

(3, 79), bei den Hodgkin-Lymphomen wird die Häufigkeit einer Knochenbeteiligung in manchen autoptischen Untersuchungen mit 6o bis 1oo % angegeben (32, 33, 35). Röntgenuntersuchungen zu Lebzeiten entdecken demgegenüber nur in 1o bis 16 % der Hodgkin-Lymphome (32, 36) und in 7 bis 25 % der Non-Hodgkin-Lymphome (37, 38, 41) eine Beteiligung des Knochens. Eine Erklärung für diese Differenz zwischen den Ergebnissen der Autopsie und den der Röntgenuntersuchungen zu Lebzeiten liegt in der verschiedenen Zusammensetzung der beiden untersuchten Gruppen. Im Autopsiegut handelt es sich um schwere Krankheitsfälle, die durch die Therapie nicht im Sinne einer Remission oder vollständigen Heilung zu beeinflussen waren. Mit der Dauer der aktiven Erkrankung vergrößert sich in solchen Fällen das Risiko der Ausbreitung des Lymphoms auf extralymphatische Organe. Nach Ergebnissen von Vieta et al. (41) erscheint das Skelett in mehr als der Hälfte der Fälle erst im Endstadium der Krankheit befallen. Diese Tatsache erklärt die Differenz zwischen Autopsie- und Röntgenergebnissen nur zum Teil; ein weiterer Grund liegt in der Schwierigkeit, einen Knochenbefall röntgenologisch zu diagnostizieren. Voraussetzung dazu wären Aufnahmen des gesamten Skeletts.

Die Knochenszintigraphie hat sich in dieser Auswertung gegenüber Röntgenuntersuchungen als eine empfindlichere Methode zur Entdeckung eines Knochenbefalls herausgestellt. Sie ist daher als Screening-Methode geeigneter.

Im Rahmen der ersten Stadieneinteilung wurde bei 3 von 26 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und bei 11 von 38 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen eine Knochenbeteiligung diagnostiziert. In 5 der 14 Fälle war die Diagnose nur szintigraphisch zu stellen. In Kollektiven von unbehandelten Patienten, bei denen Szintigraphien nicht regelmäßig durchgeführt wurden, ließ sich in 1 - 4 % der Hodgkin-Lymphome (3, 6, 42) und in bis zu 9 % der Non-Hodgkin-Lymphome (2o, 23, 78) eine Knochenbeteiligung entdecken.

Insgesamt wurde bei 12 von 41 untersuchten Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen szintigraphisch eine Knochenbeteiligung ent-

deckt, der Anteil röntgenologischer Entdeckungen betrug 4 von 42 und liegt damit in dem Bereich anderer Kollektive (2o). In der Gruppe der Hodgkin-Lymphome wurde szintigraphisch bei 12 von 41 eine Knochenbeteiligung diagnostiziert, röntgenologisch bei 6 von 41. Diese Entdeckungsrate liegt im oberen Bereich röntgenologischer Entdeckungsraten anderer Kollektive (32, 36). Durch die Szintigraphie war bei den Untersuchten Patienten mit Hodgkin-Lymphomen also ein doppelt so hoher Anteil von Knochenbeteiligungen nachweisbar als allgemein durch Röntgenuntersuchungen ermittelt.

Die frühzeitige Entdeckung einer Knochenbeteiligung ist bei den Hodgkin-Lymphomen insofern besonders wichtig, als sie in bis zu 5o % der Fälle als einzige extralymphatische Organmanifestation nachweisbar ist (64). Werden Untersuchungen des Knochens bei Hodgkin-Lymphomen nicht regelmäßig durchgeführt, so ist die Gefahr groß, eine Generalisation zu übersehen. In unserem Kollektiv war die Diagnose eines Stadiums IV nur in 5 von 12 Fällen auch aufgrund anderer Organmanifestationen gestellt worden : bei 3 von 4 Patienten, die bereits dem Stadium IV zugeordnet waren, und bei 2 Patienten aus den Stadien I bis III, die zur Zeit des positiven Szintigraphiebefundes Zeichen einer Lungeninfiltration erkennen ließen.

Verschiedene Untersuchungen haben ebenso eine größere Empfindlichkeit der Szintigraphie bei der Entdeckung vom Lymphommetastasen im Skelett festgestellt (1, 2o, 29, 35, 48). Szintigraphien ergeben viel früher positive Befunde als Röntgenaufnahmen, da Röntgenbildveränderungen erst bei Änderungen des lokalen Mineralisationsgehaltes in einer Höhe von 4o - 5o % sichtbar werden (19, 24). Der Nachteil der Knochenszintigraphie ist jedoch, wie bei der Leberszintigraphie, die geringe Spezifität. Während im Röntgenbild die statischen Strukturen des Knochens dargestellt sind, werden mit der Szintigraphie die stoffwechselaktiven Umbauzonen erfaßt. Gründe für pathologische Aktivitätsanreicherungen können daher gut- und bösartige Knochentumoren, entzündliche und degenerative Erkrankungen, Knochenmetastasen, Frakturen und Infarkte sein (59, 66, 81). Bei bestimmten Mustern pathologi-

scher Aktivitätsanreicherungen ist ein Tumorwachstum eher zu vermuten. Eine sinnvolle Interpretation ist stets nur bei Berücksichtigung der Gesamtsymptomatologie möglich. Bei uns wurden durch genaue Anamneseerhebung und Röntgenkontrolluntersuchungen zwei positive Szintigramme auf andere Ursachen als einen Befall im Rahmen der Grundkrankheit zurückgeführt. Pathologische, nicht eindeutig interpretierbare Befunde waren in allen Fällen durch Kontrollszintigraphien, die Vorgeschichte oder durch spätere Röntgenkontrollen zu klären. Umschriebene Aktivitätsanreicherungen im Szintigramm ließen sich bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen durch Reaktion des Knochens auf eine lymphomatöse Infiltration des Knochenmarks erklären (7). Bei pathologischen Szintigrammen, die nicht für ein Tumorwachstum sprechen und die sich nicht auf gutartige Ursachen zurückführen lassen, sollte daher eine gezielte Biopsie des Knochenmarks erfolgen. Auf diese Weise ist es möglich, eine Knochenmarksbeteiligung im Anfangsstadium nachzuweisen. In der Untersuchung von Ferrant et al. (7) erbrachten Knochenmarksbiopsien an szintigraphisch verdächtigten Stellen positive Befunde, während an anderen Stellen bioptisch normale Verhältnisse gefunden wurden. Die Möglichkeit, auf dem Weg über die Knochenszintigraphie eine Knochenmarksbeteiligung frühzeitig festzustellen, ist besonders bei den Hodgkin-Lymphomen von entscheidender Bedeutung, da bei dieser Gruppe von Erkrankungen der Knochenmarksbefall oft das einzige erkennbare Zeichen einer Generalisation ist (72).

Aufgrund der gemeinsamen Blutversorgung von Knochen und Knochenmark wird ein Zusammenhang zwischen einem lymphomatösen Befall dieser beiden Organe diskutiert (22, 32, 35). Schechter et al. (8) fanden bei der Untersuchung von Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen eine hohe Korrelation zwischen einer Knochen- und einer Knochenmarksbeteiligung. In unserem Patientengut ließ sich weder bei den Hodgkin- noch bei den Non-Hodgkin-Lymphomen eine Korrelation zwischen einem Befall der beiden Organe nachweisen. Bei 6 von 24 Patienten (bei jeweils 3 von 12 Patienten in den beiden histologischen Gruppen) lagen allerdings keine Knochenmarkbefun-

de zum Vergleich vor, da man nach der szintigraphischen Diagnose eines Generalisationsstadiums auf die den Patienten belastende Knochenmarksbiopsie verzichtet hatte.

Einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Aktivität der alkalischen Phosphatase und einer Knochenbeteiligung stellten Schechter bei Non-Hodgkin-Lymphomen (8) und Simmons bei Hodgkin-Lymphomen (37) fest. Eine Korrelation zwischen dem Szintigraphiebefund und der Aktivität der alkalischen Phosphatase ließ sich in unserer Untersuchung nur in der Gruppe der Hodgkin-Lymphome feststellen. Die Beobachtung war aber zum Teil durch Wiederholungsuntersuchungen bei Patienten mit positivem Szintigraphiebefund und stets erhöhtem alkalische Phosphatase-Wert zu erklären. Von den 12 Hodgkin-Lymphom-Patienten mit einem Knochenbefall wiesen nur 7 eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase auf, in der Gruppe der Non-Hodgkin-Lymphome war bei weniger als der Hälfte der Patienten mit einem Knochenbefall (bei 5 von 12) eine Erhöhung der alkalischen Phosphatase festzustellen. Somit steht unsere Beobachtung im Einklang mit Untersuchungen von Sweet et al. (4), in denen sich der Wert der alkalischen Phosphatase ebensowenig als verläßlicher Parameter eines lymphomatösen Knochenbefalls erwies.

Aufgrund des unspezifischen Charakters der Szintigraphie halten Rosenberg und Jones (28, 76) bei positiven Szintigrammen, die sich durch andere positive Befunde nicht bestätigen lassen, Therapieänderungen nicht für angezeigt. In unserem Patientengut wurden in mehreren Fällen Therapieänderungen allein aufgrund positiver Knochenszintigramme, die durch röntgenologische, anammestische und wiederholt szintigraphische Untersuchungen nicht auf gutartige Ursachen zurückzuführen waren, vorgenommen. Im weiteren Verlauf wurden diese Entscheidungen als richtig beurteilt. Trotz des unspezifischen Charakters der Szintigraphie scheint nach unseren Ergebnissen durch Ausschöpfung der oben genannten Untersuchungsmethoden klinisch eine weitgehend sichere Interpretation pathologischer Knochenszintigramme möglich.

V. Schlußfolgerung

Da sich die malignen Lymphome diffus in die Leber einwachsend und nicht primär knotig manifestieren, ist die Diagnose eines Leberbefalls anhand des Szintigramms vor allem in Frühstadien nur schwer zu stellen. Unspezifische Bilder lassen sich erst durch szintigraphische Verlaufskontrollen interpretieren, aber auch dadurch kann ein Befall durch das maligne Lymphom nicht sicher diagnostiziert werden; zirrhotische Umbaustörungen oder reaktive Veränderungen können ähnliche Bilder hervorrufen. Als Untersuchung für eine Stadieneinteilung ist die Leberszintigraphie daher wenig sinnvoll.

Die sicherste Methode zur Diagnose eines Leberbefalls und damit eines Stadiums IV ist die histologische Untersuchung. Bei Patienten mit Hodgkin-Lymphomen ist sie zur Stadieneinteilung und zur Bestimmung der Therapie anzustreben.

Bei den Non-Hodgkin-Lymphomen kommt in den meisten histologischen Untergruppen dem Befund der abdominellen Lymphknoten bei der Beurteilung des Ausbreitungsstadiums dieselbe entscheidende Bedeutung zu wie dem Leberbefund, da in der Regel bei einem Lymphknotenbefall im Abdominalraum bereits eine systemische Ausbreitung des Non-Hodgkin-Lymphoms stattgefunden hat (77) und ein negativer Befund bei der Untersuchung der abdominellen Lymphknoten eine Generalisation weitgehend ausschließt.
Die Lymphographie stellt aus diesem Grund angesichts ihrer Genauigkeit und ihrer hohen Treffsicherheit in der Frage, ob die Strahlentherapie oder die Chemotherapie angezeigt ist, eine weit bessere Ent-

scheidungshilfe dar als die Leberszintigraphie. Die Invasivität der Lymphographie erscheint gering.

Die Knochenszintigraphie dagegen ist trotz ihrer geringen Spezifität als Screening-Untersuchung im Rahmen der Stadieneinteilung von großer Bedeutung, da sie eine hohe Empfindlichkeit aufweist und dadurch frühzeitig den Verdacht auf eine Knochenbeteiligung lenken kann. Zur Abklärung pathologischer Bilder im Szintigramm tragen die Anamnese, Kontrollszintigraphien, spezielle Röntgenuntersuchungen und Knochenbiopsien bei. In einigen Fällen kann eine Knochenmarkbiopsie an den szintigraphisch verdächtigten Stellen eine lokale Knochenmarkinfiltration durch das maligne Lymphom aufdecken.

Die Entdeckung einer Knochenbeteiligung ist besonders bei den Hodgkin-Lymphomen wichtig, da sie in vielen Fällen die einzig nachweisbare Organmanifestation des Lymphoms sein kann.

Bei den weitreichenden Konsequenzen, die die Entdeckung einer Knochenbeteiligung für die Stadieneinteilung und für die Therapie hat, sollte die Szintigraphie regelmäßig zur frühzeitigen Diagnose eingesetzt werden.

VI. Zusammenfassung

Es wurden 43 Leberszintigraphien von 4o Patienten und 1o8 Knochenszintigraphien von 83 Patienten auf ihre Relevanz hinsichtlich der Stadienbestimmung maligner Lymphome untersucht.

Die Leberszintigraphie fiel bei 3 von 14 Patienten des Stadiums IV positiv aus, 12 von 4o Patienten zeigten pathologische Szintigramme, die nicht eindeutig zu interpretieren waren.

Fragliche Szintigraphiebefunde waren - retrospektiv betrachtet - als Verdachtsmomente wenig gerechtfertigt, in 7 von 12 Fällen war eine Leberbeteiligung nicht nachweisbar. Negative Szintigramme schlossen eine Leberbeteiligung nicht aus, 6 von 14 Patienten des Stadiums IV hatten normale Szintigramme.

In Übereinstimmung mit Beobachtungen in größeren Kollektiven (21, 75) waren pathologische Szintigramme in Abwesenheit einer Leberbeteiligung vor allem bei Hodgkin-Lymphomen festzustellen, falsch negative vor allem bei Non-Hodgkin-Lymphomen.

Bei den meisten Non-Hodgkin-Lymphomen kann die Lymphographie als Instrument zum Nachweis einer Generalisation angesehen werden, da - wie aus der Literatur hervorgeht (77) - der Befall abdomineller Lymphknoten als Zeichen einer systemischen Beteiligung gewertet werden kann und andererseits ein negativer Lymphknotenbefund eine Generalisation weitgehend ausschließt.

Angesichts ihrer hohen Treffsicherheit und Genauigkeit (8o) ist die Lymphographie weit aussagefähiger als die Leberszintigraphie bei einer für den Patienten nur wenig höheren Belastung.

Mit Hilfe der Knochenszintigraphie wurde im Rahmen der ersten Untersuchungen zur Stadieneinteilung bei 3 von 26 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und bei 11 von 38 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen eine Knochenbeteiligung entdeckt. Im späteren Verlauf fiel die Knochenszintigraphie bei 9 von 17 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und bei 1 von 4 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen positiv aus.

Bei einem Viertel der Patienten, die in die Stadien I bis III eingeordnet waren, führte die Diagnose einer Knochenbeteiligung zur Einstufung in das Stadium IV : bei 8 von 34 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und bei 6 von 23 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen. In beiden histologischen Gruppen basierte die Diagnose eines Stadiums IV in der Hälfte der Fälle allein auf dem Szintigraphiebefund.

Die Hälfte der Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und ein Drittel der Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen hatten zur Zeit des ersten positiven Ausfalls der Knochenszintigraphie positive Röntgenbefunde. Vor allem bei Patienten im Frühstadium waren positive Szintigraphiebefunde ohne röntgenologisches Korrelat. Von 14 Patienten mit positiven Szintigrammen im Rahmen der ersten Stadieneinteilung zeigten 4 positive Röntgenbefunde (bei den Hodgkin-Lymphomen 1 Patient von 3, bei den Non-Hodgkin-Lymphomen 3 Patienten von 11). Demgegenüber war im späteren Verlauf der Krankheit bei 5 von 1o Patienten mit positiven Szintigrammen auch im Röntgenbild ein maligner Prozeß zu diagnostizieren (5 von 9 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen).

Von 24 Patienten, bei denen aufgrund des positiven Szintigramms die Diagnose einer Röntgenbeteiligung gestellt wurde, gaben 15 Knochen-

schmerzen an : 9 von 12 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und 6 von 12 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen.

Die Hälfte der Patienten mit positiven Szintigrammen und einem Knochenbefall hatten erhöhte alkalische Phosphatase-Werte : 7 von 12 Patienten mit Hodgkin-Lymphomen und 5 von 12 Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphomen.

Eine Korrelation zwischen dem Szintigraphiebefund und dem Befund der Knochenmarkuntersuchung war nicht festzustellen.

Zwei von 26 positiv bewerteten Szintigrammen wurden aufgrund von Röntgenuntersuchungen und anamnestischen Angaben auf andere Ursachen als eine lymphomatöse Beteiligung zurückgeführt. Fragliche Szintigraphiebefunde bei 7 Patienten waren in allen Fällen durch die Vorgeschichte, wiederholte Szintigraphien oder spezielle Röntgenuntersuchungen zu klären.

Angesichts der geringen Belastung des Patienten durch die Knochenszintigraphie, ihrer hohen Empfindlichkeit und der verschiedenen Möglichkeiten zur Abklärung zweideutiger Befunde sollte diese Untersuchungsmethode im Rahmen der Stadieneinteilung und zur Therapiekontrolle regelmäßig eingesetzt werden.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Pistenma, D.A.; McDougall, I.R.; Kriss, J.P. :
Screening for bone metastases. Are only scans necessary ?
JAMA 231 : 46-5o (1975)

2. Ribas-Mundo, M.; Rosenberg, S.A. :
The value of sequential bone marrow biopsy and laparotomy and splenectomy in a series of 2oo consecutive untreated patients with non-Hodgkin-lymphoma.
Europ. J. Cancer 15 - 941-952 (1979)

3. Kaplan, H.S.;
Hodgkin's Disease.
Cambridge, Harvard University Press (1972)

4. Sweet, D.L.; Kinnealey, A.; Ultmann, J.E.:
Hodgkin's disease : Problems of staging.
Cancer 42 : 957-97o (1978)

5. Rosenberg, S.A.; Boiron, M.; de Vita, V.T.; Johnson, R.E.; Lee, B.J.; Ultmann, J.E.; Viamonte, M. :
Report on the commitee on Hodgkin's disease staging procedures.
Cancer Res. 31 : 1862-1863 (1971)

6. Braunstein, E.M. :
Hodgkin's disease of bone :
Radiographic correlation with the histological classification.
Radiology 137 : 643-646 (198o)

7. Ferrant, A.; Rodhain, J.; Michauer, J.L.; Perêt, L.; Maldague, B.; Sokal, G. :
Detection of skeletal involvement in Hodgkin's disease.
A comparison of radiography, bone scanning, and bone marrow biopsy in 38 patients.
Cancer 35 : 1346-1353 (1975)

8. Schechter, J.P.; Jones, S.E.; Woolfenden, J.M.; Lilien, D.L.; O'Mara, R.E. :
Bone scanning in lymphoma.
Cancer 38 : 1142-1148 (1976)

9. Gill, P.G.; Souter, R.G.; Morris, P.G. :
Results of surgical staging in Hodgkin's disease.
Br. J. Surg, 67 : 478-481 (198o)

1o. Silverman, S.G.; de Nardo, G.L.; Glatstein, E.; Lipton, M.J. :
Evaluation of the liver and spleen in Hodgkin's disease.
II. The value of splenic scintigraphy.
Am. J. Med. 52 : 362-366 (1972)

11. zum Winkel, K.; Das, B.K.; Haubold, U. :
Radioisotope investigations in malignant lymphoma.
S. 141-147, in Musshoff, K. (Hrsg.): Recent Results in Cancer Research, "Diagnosis and Therapy of Malignant Lymphoma" - Springer-Verlag Berlin - Heidelberg - New York (1974)

12. Oomellöf, L.; Fagerlund, M.; Lenner, P.; Lundgren, E.; Westling, P.; Wählby, L. :
Staging laparatomy for Hodgkin's disease.
Acta Chir Scand 146 : 121-125 (198o)

13. Roth, A.; Kolaric, K.; Dominis, M. :
Histologic and cytologic liver changes in 12o patients with malignant lymphomas.
Tumori 64 : 45-53 (1978)

14. Popper, U.; Medline, A. :
Morphologische Diagnostik der Leberkrankheiten.
S. 566-689, in Demling, L. (Hrsg.) : Klinische Gastroenterlogie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart (1973)

15. Ludbrook, J.; Slavotinek, A.H.; Ronai, P.M. :
Observer error in reporting on liver scans for space-occupying lesions.
Gastroenterology 62 : 1o13-1o19 (1972)

16. Daniels, V.; Kummerle, F.; Preiss, J.; Fischer, J.; Günther, R. :
Die Staging-Laparatomie bei malignen Lymphomen.
Dtsch. med. Wschr. 1o6 : 233-238 (1981)

17. Givler, R.L.; Brunk, S.F.; Hass, C.A.; Gulesserian, H.P. :
Problems of interpretation of liver biopsy in Hodgkin's disease.
Cancer 28 : 1335-1342 (1971)

18. Lipton, M.J.; de Nardo, G.L.; Silverman, S.; Glatstein, E. :
Evaluation of the liver and spleen in Hodgkin's disease.
I. The value of hepatic scintigraphy.
Am. J. Med. 52 : 356-361 (1972)

19. Kirchner, P.T.; Simon, M.A. :
Radioisotopic evaluation of skeletal disease.
J. Bone Joint Surg. 63 : 673-681 (1981)

2o. Braunstein, E.M.; White, S.J. :
Non-Hodgkin's lymphomas of bone.
Radiology 135 : 59-63 (198o)

21. Chabner, B.A.; Johnson, R.E.; Chretien, P.B.; Schein, P.S.; Young, R.C.; Canellos, G.P.; Hubbard, S.H.; Anderson, T.; Rosenhoff, S.H.; de Vita, V.T. :
Percutaneous liver biopsy, peritoneoscopy and laparatomy : an assessment of relative merits in the lymphomata.
Br. J. Cancer 31, Suppl. II : 242-247 (1975)

22. Shackman, R.; Harrison, C.V. :
Occult bone metastases.
Br. J. Surg. 35 : 385-389 (1948)

23. Lee, Y.-T.N.; Spratt, J.S. :
Malignant lymphoma : Nodal and extranodal disease
Grune & Stratton New York - London (1974)

24. Arnold, J.E. :
Nuclear medicine.
Med. J. Aust. 67,1 : 519 (198o)

25. Klingler, R. :
Nicht-Hodgkin-Lymphome :
Histopathologische und klinische Befunde mit besonderer Berücksichtigung derer prognostischer Bedeutung.
Med. Diss. Zürich (1978)

26. Carbone, P.P.; Kaplan, H.S.; Musshoff, K.; Smithers, D.W.; Tubiana, M. :
Reports of the committee on Hodgkin's disease staging classification.
Cancer Res. 31 : 186o-1961 (1971)

27. Koch, G.; Möbius, K.; Stein, E.; Schumpelick, O.; Schlosser, G.A. :
Staging-Laparatomy beim Morbus Hodgkin -
Prä- und postoperativer Stadienvergleich.
Chirurg 5o : 49o-493 (1979)

28. Rosenberg, S.A. :
Current concepts in cancer :
Non-Hodgkin's lymphoma - selection of treatment on the basis of histologic type.
N. Engl. J. Med. 3o1 : 924-928 (1979)

29. Harbert, J.C.; Ashburn, W.L. :
Radiostrontium bone scanning in Hodgkin's disease.
Cancer 22 : 58-63 (1968)

3o. Parmentier, C.; Askienazy, S.; Gerart-Marchant, R.; Lacour, J.; Amiel, J.I.; Lemerk, J.; Tubiana, M. :
Confrontations entre les données de la scintigraphie splenique et les constations anatomique dans la maladie de Hodgkin.
Ann. Radiol. 12 : 43 (1969)

31. Bunn, P.A.; Hubermann, M.S.; Whang-Peng, J.; Schechter, G.P.; Guccian, J.G.; Matthews, M.J.; Gazdar, A.F.; Dunnick, N.R.; Fischmann, A.G.; Ihde, D.C.; Cohen, M.H.; Fossieck, B.; Minna, J.D. :
Prospective staging evaluation of patients with cutaneous T-cell lymphomas.
Ann. Intern. Med. 93 : 223-23o (198o).

32. Fucilla, I.S.; Hamman, A. :
Hodgkin's disease in bone.
Radiology 77 : 53-6o (1961)

33. Han, T.; Stutzman, C.; Roque, A.L. :
Bone marrow biopsy in Hodgkin's disease and other neoplastic diseases.
JAMA 217 : 1239-1241 (1971)

34. Grieco, M.B.; Cady, B. :
Staging laparatomy in Hodgkin's disease
Surg. Clin. North Am. 6o : 369-379 (198o)

35. Weber, W.G.; de Nardo, G.L.; Bergin, J.J. :
Scintiscanning in malignant lymphomatous involvement of bone.
Archs. Intern. Med. 121 : 433-437 (1968)

36. Duhamel, G.; Najman, A.; André, R. :
Les localisations à la moelle osseuse de la maladie de Hodgkin - leur place dans l'évolution de la maladie. Etude par biopsie médullaire de 1oo observations.
Nouv. Presse Med. 79 : 23o5-13o8 (1971)

37. Simmons, A.V.; Spiers, A.S.; Feyers, P.M. :
Haematological and clinical parameters in assessing activity in Hodgkin's disease and other malignant lymphomas.
A.Y. Med. 42 : 111-115 (1973)

38. Pearl, B.L. :
Skeletal manifestations of the lymphomas and leukemias.
Roentgenol. 9 : 229-239 (1974)

39. Golomb, H.M.; Sweet, D.L.; Ultmann, J.E.; Miller, J.B.; Kinzie, J.J.; Gordon, L.J. :
Importance of substaging of stage III in Hodgkin's disease.
Semin. Oncol. 7 : 136-143 (198o)

4o. Hubermann, M.S.; Bunn, P.A.; Ihde, D.C.; Gazdar, A.F.; Cohen, M.H.; Minna, J.D. :
Hepatic involvement in the cutaneous T-cell-lymphomas : Results of percutaneous biopsy and peritoneoscopy.
Cancer 45 : 1683-1688 (198o)

41. Vieta, J.G.; Friedell, H.L.; Craver, L.F. :
A survey of Hodgkin's disease and lymphosarcoma in bone.
Radiology 39 : 1-15 (1942)

42. Pack, G.T.; Molander, D.W. :
The surgical treatment of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 26 : 1254-1263 (1966)

43. Kuse, R.; Meyer-Burgdorff, G.; Hausmann, K. :
Stadienerfassung des Morbus Hodgkin durch postprimäre Laparatomie.
Chirurg 5o : 484-489 (1979)

44. Lowenbraun, S.; Ramsey, H.; Sutherland, J.; Perpick, A.A. :
Diagnostic laparatomy and splenectomy for staging Hodgkin's disease.
Ann. Intern. Med. 72 : 655-663 (197o)

45. Hanks, H.E.; Newsome, J.F.; Terry, L.N. :
The value of laparatomy in staging lymphomas.
South. Med. J. 64 : 585-588 (1971)

46. Come, S.E.; Chabner, B.A. :
Staging in Non-Hodgkin's lymphomas :
Approach, results and relationship to histopathology.
Clin. Haematol 8 : 645-656 (1979)

47. Chabner, B.A.; Fisher, R.J.; Young, R.C.; de Vita, V.T. :
Staging of non-Hodgkin's lymphoma
Semin. Oncol. 7 : 285-291 (198o)

48. Merrick, M.V. :
Bone scans or skeletal surveys ?
Lancet, Vol. I, T_1 : 382-383 (1973)

49. Bagley, C.M.; de Vita, V.T.; Berard, C.W.; Canellos, G.P. :
Advanced lymphosarcoma - Intensive cyclical combination chemotherapy with cyclophosphamid, vincristine and prednisone.
Ann. Intern. Med. 76 : 227-234 (1972)

5o. Siewert, R.; Castrup, H.J.; Nagel, G.A. :
Stadienerfassung des Morbus Hodgkin durch Laparatomie.
Chirurg 5o : 478-483 (1979)

51. Dumont, J.; Duffilot, C.; Flandrin, G.; Chelloul, L.; Tristant, H.; Bernand, J. :
Non-Hodgkin's Lymphomata :
Clinical and immunological data in relation to histology.
Br. J. Cancer 31, Suppl. II : 187-2oo (1975)

52. Grundy, G.W.; Creagan, E.T.; Fraument Jr., J.F. :
Non-Hodgkin's Lymphoma in Childhood. Epidemiologic features.
J. Nat. Cancer Inst. 51/3 : 767-776 (1973)

53. Wildner, G.P.; Eckert, H. :
Zur Morbiditätsstatistik der Lymphogranulomatose.
Eine statistische Untersuchung von 149o Fällen aus dem Krebskrankenregister der Deutschen Demokratischen Republik.
Arch. Geschwulstforsch. 26 : 216 (1965)

54. Dörken, H. :
Über die Altersverteilung der Lymphogranulomatose.
Klin. Wschr. 38 : 944 (196o)

55. Streuli, R.A.; Ultmann, J.E. :
Non-Hodgkin-Lymphomas :
Historical perspective and future prospects.
Semin. Oncol. 7 : 223-233 (198o)

56. Antoniades, J.; Croll, M.; Welner, R.; Brady, L.W. :
Serial liver and spleen scanning in patients with malignant lymphomas.
Radiol. clin. (Basel) 45 : 372-379 (1976)

57. Musshoff, K. :
Maligne Lymphome.
S. 14-35 in : Scheurlen, P.G. (Hrsg.) :
Leukämien und Lymphome, Probleme der Krebsbehandlung.
Werk-Verlag Dr. Edmund Banaschewski, München-Gräfeling
(1973)

58. Barrett, A.; Gregor, A.; McElwain, T.J.; Peckham, J. :
Infradiaphragmatic presentation of Hodgkin's disease.
Clin. Radiol. 32 : 221-224 (1981)

59. Schmidt, K.J.; Kutzner, J.; Brod, K.H.; Wolf, R.; Habighorst, L.V. :
Vergleichende szintigraphische Untersuchungen mit ^{87m}Sr und ^{99m}Tc-Fe (II)-Komplex bei Skelettumoren.
S. 136-139, in : Horst, W., Pabst, H.W. (Hrsg.) :
Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin -
Schattauer / Stuttgart (1971)

6o. Smithers, D.W. :
Hodgkin's disease.
Br. Med. J. 2 : 263-268 (1967)

61. Rüdt, R.O.; Jungi, W.F.; Senn, H.J.; Stanisic, M.; Amgwerdt, R. :
Bedeutung der diagnostischen Laparotomie bei Patienten mit malignen Lymphomen.
Schweiz. med. Wschr. 1o6 : 225-234 (1976)

62. O'Holleran, P.T.; Mastio, G.J. :
An evaluation of the staging laparatomy in Hodgkin's disease.
Arch. Surg. 115 : 694-695 (198o)

63. Heilmann, W. :
Untersuchungen zum diagnostischen Wert der Milz- und Leberszintigraphie und der Coeliacographie bei der Lymphogranulomatose (Morbus Hodgkin).
Med. Diss. Giessen (1978)

64. Miller, J.B.; Ultmann, J.E. :
Diagnostic procedures in the staging of Hodgkin's disease.
S. 32-51 in Lacher, M.J. (Hrsg.) Hodgkin's disease.
Wiley & Sons New York - London - Toronto - (1976)

65. Goffinet, D.R.; Castellino, R.A.; Kim, H.; et al. :
Staging Laparotomies in unselected, previously untreated patients with non-Hodgkin's lymphomas.
Cancer 32 : 672-681 (1973)

66. Firusian, N.; Pabst, H.W. :
Der diagnostische Wert der Szintigraphie mit ^{85}Sr bei Tumorbefall des Skelettsystems.
S. 140-146, in : Horst, W., Babst, H.W. (Hrsg.) :
Ergebnisse der klinischen Nuklearmedizin.
Schattauer Verlag Stuttgart - New York (1971)

67. Hardin, V.M.; Johnston, G.S. :
Liver and spleen scintigraphy in staging Hodgkin's disease.
J. Surg. Oncol. 3 : 109-115 (1971)

68. Sterchi, J.M.; Myers, R.T. :
Staging laparatomy in Hodgkin's disease.
Ann. Surg. 191 : 570-573 (1980)

69. de Vita, V.T.; Bagley, C.M.; Goodell, B.; O'Kieffe, D.A.; Trujillo, N.P. :
Peritoneoscopy in the staging of Hodgkin's disease.
Cancer Res. 31 : 1746-1750 (1971)

70. Glatstein, E.; Trublood, H.W.; Enright, L.P.; Rosenberg, S.A.; Kaplan, H.S. :
Surgical staging of abdominal involvement in unselected patients with Hodgkin's disease.
Radiology 97 : 425-432 (1970)

71. Moran, E.M.; Ultmann, J.E.; Ferguson, D.J.; Hoffer, P.B.; Ranniger, K.; Rappaport, H. :
Staging laparotomy in non-Hodgkin's lymphoma.
Br. J. Cancer 31, Suppl. II : 228-236 (1975)

72. Brunning, R.O.; McKenna, R.W. :
Bone marrow manifestations of malignant lymphoma and lymphoma - like conditions.
Pathol. Ann. 4 (Pt 1) : 1-59 (1979)

73. Milder, M.S.; Larson, S.M.; Bagley, C.M.; de Vita, V.T.; Johnson, R.E.; Johnston, G.S. :
Liver-spleen scan in Hodgkin's disease.
Cancer 31 : 826-838 (1973)

74. Rosenberg, S.A. :
Validity of the Ann Arbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas.
Cancer Treat. Rep. 61 : 1023-1027 (1977)

75. Desser, R.K.; Moran, E.M.; Ultmann, J.E. :
Staging of Hodgkin's disease and lymphoma :
Diagnostic procedures including staging laparotomy and splenectomy.
Med. Clin. North Am. 57 : 479-498 (1973)

76. Jones, S.E. :
Importance of staging in Hodgkin's disease.
Semin. Oncol 7 : 126-135 (1980)

77. Chabner, B.A.; Johnson, R.E.; de Vita, V.T.; Canellos, G.P.; Hubbard, S.P.; Johnson, S.K.; Young, R.C. :
Sequential staging in Non-Hodgkin's lymphoma.
Cancer Treat. Rep. 61 : 993-997 (1977)

78. Chabner, B.A.; Johnson, R.E.; Young, R.C.; Canellos, G.P.; Hubbard, S.P.; Johnson, S.K.; de Vita, V.T. :
Sequential non-surgical and surgical staging of non-Hodgkin's lymphoma.
Ann. Intern. Med. 85 : 149-154 (1976)

79. Rosenberg, S.A.; Diamond, H.D.; Jaslowitz, B.; Craver, L.F. :
Lymphosarcoma - a review of 1269 cases.
Medicine 40 : 31-84 (1962)

80. Schoppe, W.J.; Fischer, J.T.; Jungbluth, R.M.; Bremer, G. :
Aussagefähigkeit der Lymphographie bei der Lymphogranulomatose. - Ist die Lymphographie überholt ?
Verh. Dtsch. Ges. innere Med. 86 Bd.
J.F. Bergmann, München (1980)

81. Charkes, N.O.
Mechanisms of skeletal tracer uptake.
J. Nucl. Med. 20 : 794-795 (1979)

82. Rosenberg, S.A.; Kaplan, H.S.; Glatstein, E.J.; Portlock, C.S. :
Combined modality therapy of Hodgkin's disease.
Cancer (Suppl.) 42 : 991 (1978).

L e b e n s l a u f

Am 31. August 1959 wurde ich, Christine Maria N o l t e , in Krefeld als erstes Kind des Oberstudienrates Bernhard Nolte und seiner Ehefrau Helene geb. Herpers, ebenfalls Lehrerin, geboren.

Von 1966 bis 1969 besuchte ich die Volksschule in Krefeld-Traar, anschließend das Neusprachliche Mädchengymnasium in Krefeld-Uerdingen und legte dort 1976 die Reifeprüfung ab.

Von 1976 bis 1981 studierte ich Medizin an der Universität zu Düsseldorf. Das Praktische Jahr leistete ich in der Zeit von April 1982 bis April 1983 an der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen ab. Im Sommer 1983 legte ich den dritten Abschnitt des ärztlichen Staatsexamens ab.

Seit Oktober 1983 arbeite ich am Allgemeinen Krankenhaus zu Viersen in der Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin.

Düsseldorf, den 5. März 1984

Christine Nolte

FOTODRUCK J. MAINZ GmbH
Neupforte 13, Nähe Markt, D-5100 Aachen
Telefon: (0241) 27305 und (0241) 38606